

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 6 月 16 日 (16.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/054826 A1

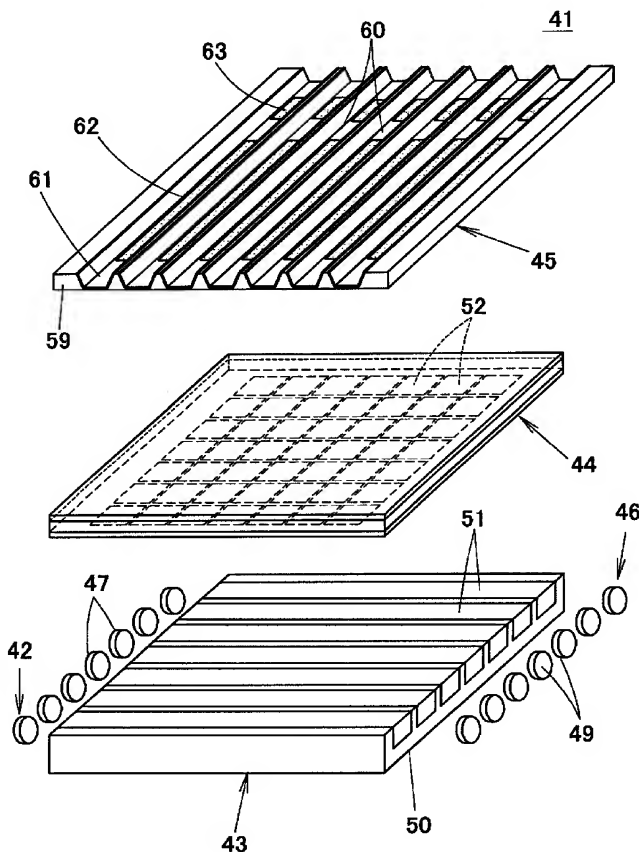
- (51) 国際特許分類: G01N 21/27
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/018315
- (22) 国際出願日: 2004 年 12 月 8 日 (08.12.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-409456 2003 年 12 月 8 日 (08.12.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): オムロン株式会社 (OMRON CORPORATION) [JP/JP]; 〒6008530 京都府京都市下京区塩小路通堀川東入南不動堂町 8 0 1 番地 Kyoto (JP).

- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松下 智彦 (MAT-SUSHITA, Tomohiko) [JP/JP]; 〒6008530 京都府京都市下京区塩小路通堀川東入南不動堂町 8 0 1 番地 オムロン株式会社内 Kyoto (JP). 西川 武男 (NISHIKAWA, Takeo) [JP/JP]; 〒6008530 京都府京都市下京区塩小路通堀川東入南不動堂町 8 0 1 番地 オムロン株式会社内 Kyoto (JP). 津田 裕子 (TSUDA, Yuko) [JP/JP]; 〒6008530 京都府京都市下京区塩小路通堀川東入南不動堂町 8 0 1 番地 オムロン株式会社内 Kyoto (JP). 乗岡 茂巳 (NORIOKA, Shigemi) [JP/JP]; 〒5670048 大阪府茨木市北春日丘四丁目 9 番 1 号 Osaka (JP). 和沢 鉄一 (WAZAWA, Tetsuichi) [JP/JP]; 〒5650873 大阪府吹田市藤白台 1-1-D 3 0-1 0 5 千里藤白台リッツハウス D 3 0 Osaka (JP). 青山 茂 (AOYAMA, Shigeru) [JP/JP]; 〒6190224 京都府相楽郡木津町兜台 7 丁目 1 3-1 5 Kyoto (JP).

[続葉有]

(54) Title: OPTICAL ANALYZING UNIT AND OPTICAL ANALYZING DEVICE

(54) 発明の名称: 光分析装置及び光分析デバイス



(57) Abstract: Light emitting elements (47) and light receiving elements (49) are respectively disposed at the relative opposite ends of a waveguide unit (43) having a plurality of cores (51) so as to face the end faces of relative cores (51). A switching unit (44) is overlapped on the waveguide unit (43). Switching windows (52) are arranged cross-wise on the switching unit (44) so as to allow lights propagating through the cores (51) to be switched between a light transmitting state and a light reflecting state, with a plurality of switching windows (52) arranged along the upper surface of each core (51). An inspection substrate (45) having a plurality of flow paths (60) each formed with a metal thin film (61) is disposed on the switching unit (44), and a receptor (62) is fixed on each film (61) in each flow path (60). A material under inspection containing a specific ligand is allowed to flow through each flow path (60).

(57) 要約: 複数本のコア 5 1 を有する導波路部 4 3 の両端に、各コア 5 1 端面と対向させるようにして発光素子 4 7 と受光素子 4 9 を配置する。導波路部 4 3 の上には、スイッチング部 4 4 を重ねる。スイッチング部 4 4 には、コア 5 1 を伝搬する光を透過させる状態と反射させる状態とに切替可能となったスイッチング窓 5 2 を縦横に配列し、各コア 5 1 の上面に沿ってスイッチング窓 5 2 を複数配列させる。スイッチング部 4 4 の上には、金属薄膜 6 1 が形成された流路 6 0 を複数有する検査基板 4 5 を配置し、流路 6 0 内では、金属薄膜 6 1 の上に受容体 6 2 を固定する。各流路 6 0 内には、特異性のリガンドを含んだ被検体を流す。

WO 2005/054826 A1



(74) 代理人: 中野 雅房 (NAKANO, Masayoshi); 〒5400012
大阪府大阪市中央区谷町 1 丁目 3 番 5 号 オグラ天
満橋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

光分析装置及び光分析デバイス

技術分野

[0001] 本発明は、表面プラズモン共鳴を利用した光分析デバイスと当該デバイスを用いた光分析装置に関する。

背景技術

[0002] (従来例1)

遺伝子やタンパク質を解析するための現状の分析装置について、以下に説明する。

[0003] 遺伝子等を解析するための一般的な分析装置としては、特開2000-131237号公報(特許文献1)に開示されたものが知られている。この分析装置を図1に示す。この分析装置は、マイクロアレイチップ1の上に互いに異なる既知のcDNAがドット状に塗布されており、ここに異なる蛍光色素で標識されたDNAをマイクロアレイチップ1に滴下してcDNAとDNAをハイブリダイズさせて結合物2とする。

[0004] ついで、励起光源3から出射された励起光4をコリメータレンズ5及び集光レンズ6で絞ってマイクロアレイチップ1に配列された結合物2に照射する。結合物2で励起された蛍光は、偏光ビームスプリッタ7で反射されてフォトマルチプライヤ8で受光される。一方、上記マイクロアレイチップ1は、ステージ9の上に載置されており、ステップモータ10、11を駆動してステージ9を移動させることによって各結合物2を順次スキャンできるようにしている。こうしてDNAがどの結合物2にハイブリダイズされたかを求めることで、DNAを特定する。

[0005] しかし、この分析装置は蛍光検出型となっているので、蛍光分子に起因する検出誤差や、蛍光分子に伴うDNA、プロテイン等の生体分子の失活などの問題がある。また、この分析装置では、蛍光検出用の光学系が大型化、高価格化し、さらに、スキャン用の駆動部も大きくなるので、その結果装置全体が大型かつ高価となる。また、励起光4のスキャンに時間が掛かるので、高いスループットを実現することも困難であった。

[0006] (従来例2)

図2は従来 of 別な分析装置であって、特開2001-255267号公報(特許文献2)に記載されたものである。この分析装置にあつては、プリズム21の表面に形成された金属薄膜22の上に複数種類の抗体等を固定しておき、そこに被測定物質25を導入する。そして、光源23から格子状に出射された光をp偏向の平行光としてプリズム21の一方から入射させる。金属薄膜22で反射された光は、表面プラズモン共鳴現象による吸収を含んでおり、この反射光の2次元の受光光量をCCDカメラ24で撮影される。

[0007] また、このような装置では、実際の計測面26がCCDカメラ24ではその画像27が歪んでアスペクト比(縦横比)が変化するので、画像のアスペクト比を補正して補正された画像28を生成した後、画像処理を行って被測定物質25の分析を行う。

[0008] このような表面プラズモン共鳴現象を用いた分析装置では、蛍光分子に起因するエラー発生がないという利点がある。しかし、共鳴条件の変化が小さい場合には、高精度な光学系が必要となり、従来のバルク素子を使用した光学系では、装置が大型で高価になってしまう問題があった。また、画像処理を施す必要があるので、装置が大型となり、分析時間がかかるなどの問題もあった。

[0009] (従来例3)

図3は従来 of 別な表面プラズモン共鳴現象を利用した分析装置であって、クラッド31内に複数本のコア32を形成された光導波路33を用いたものである。各コア32の上にはそれぞれのコア32と接触するようにして金属薄膜34が設けられている。そして、各金属薄膜34の上に異なる抗体を固定しておき、そこに被測定物質を供給し、各コア32にp偏光光を導入し、コア32から出射される光のスペクトルを計測し、表面プラズモン共鳴を利用して被測定物質を検査する。

[0010] この分析装置は、プリズムに代えて光導波路を用いているので、当該表面プラズモン共鳴分析装置に用いられている光学系の小型化を測ることができる。しかし、この装置では、一度に行える検査数がコア32の本数と等しく、十分なハイスループットを実現することができない。

[0011] 特許文献1:特開2000-131237号公報

特許文献2:特開2001-255267号公報

特許文献3:特開2002-162346号公報

[0012] 近年においては、個人の遺伝子やタンパク質を検査することにより、各人の健康状態の把握、病気の早期発見、さらにはテーラーメイド医療などが徐々に可能となってきた。しかし、これらの検査における遺伝子やタンパク質の解析には、大型で高価な装置、例えば表面プラズモン共鳴法を利用した分析装置を使用する必要があるため、その検査や解析は現状では主に研究機関で行われており、また、装置の普及台数も限られており、幅広い普及には至っていない。従って、将来的には、このような分析装置のさらなる普及が望まれているが、コンシューマーレベルで使用されるためには、小型で安価な分析装置が求められている。望ましくは、個人が持ち運びのできるような手の平サイズや携帯可能なサイズのものが望まれる。また、病院や公的機関などで用いられる装置では、大量のサンプルを一度に検査できる、スループットの高いものが必要とされる。

[0013] しかし、上記のような従来例1-3においては、いずれも大型の装置となり、価格も非常に高価であり、スループットもまだ満足のゆくものではなかった。さらには、遺伝子やタンパク質等の結合力や相互作用、平衡定数などを高い精度で測定することもできなかった。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明は上記のような技術的課題に鑑みてなされたものであり、その目的とするところは、小型化とローコスト化が可能であり、多チャンネル化によりスループットを大幅に向上させることができる光分析デバイスや光分析装置を提供することにある。また、遺伝子やタンパク質等の結合力や相互作用、平衡定数などを高い精度で測定することができる光分析デバイスや光分析装置を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明の光分析デバイスは、光源部と、複数本のコアを有し、前記光源部からの光を反射を繰り返しながらコア内を導波する導波路部と、前記導波路部のコアを導波してきた光を受光する光検出部と、測定対象物の検知状態と非検知状態とに切替可能となったスイッチング素子を有し、前記スイッチング素子が前記コアの長さ方向に沿っ

て複数配列されるようにして前記導波路部に重ね合わされたスイッチング部と、前記スイッチング部を介して前記導波路部と対向する位置に定められた測定対象配置エリアとを備えたことを特徴としている。ここでスイッチング素子は、各コア毎に独立していてもよく、複数のコア間に跨っていても差し支えない。

[0016] 上記のような光分析デバイスによれば、前記測定対象配置エリアにおける測定箇所に対応するコアに沿って配列されたスイッチング素子のうち、測定対象配置エリアの前記測定箇所に対応するスイッチング素子のみを検知状態に切り換え、前記光源部から出射されて前記コア内を導波し、検知状態にあるスイッチング素子を通して前記測定箇所に変調された光を前記検出部で検知することにより、前記測定箇所における光強度の変化や蛍光色を検出することができる。そして、光強度の変化や蛍光色を検出することにより、前記測定箇所に置かれた測定対象物の種類や量を計測することができ、また、測定対象物の分子間相互作用や結合力、平衡定数等の特性を評価することができる。特に、測定対象物として遺伝子やタンパク質等を用いれば、バイオチップとして使用することができる。また、この光分析デバイスは、表面プラズモン共鳴現象を利用して当該光分析デバイスの出力に基づき検査対象物の種類、量又は特性(物理的特性、化学的特性、生物学的特性など)を解析するための手段(例えば、解析ソフトやコンピュータシステム)と共に表面プラズモン共鳴分析装置を構成することができる。

[0017] 本発明の光分析デバイスにおいては、光を導波するために導波路部(光導波路)を用いているので、空間に光を出射させるものに比較して高感度化することができ、計測精度を向上させることができる。また、スイッチング素子によって構成されたスイッチング部を用いているので、測定対象配置エリアの測定箇所を多チャンネル化すると共に機械的な走査方式に比べて高速切り換えを可能にでき、多種類の測定対象物を短時間で計測することができ、スループットが大幅に向上する。さらに、導波路部やスイッチング部を用いることで光分析デバイスを小型化することができ、量産化によりコストも安価にすることができる。

[0018] 本発明の光分析デバイスのある実施態様においては、前記測定対象配置エリアに位置する検査基板を備え、前記検査基板は被検体が流れる複数の流路を有し、各

流路には受容体が固定されており、前記検査基板から見て、前記流路と前記コアの交差領域は、前記コアと前記スイッチング素子との重複部分と重なり合っている。このような実施態様においては、受容体が固定された流路に被検体を流しながら、流路に沿った光強度の変化やその時間変化を観察することにより受容体と被検体に含まれるリガンドとの結合力や分子間相互作用、平衡定数を計測することができる。

[0019] さらに、この実施態様は複数の流路を備えているので、同一流路内には同一の受容体が固定され、各流路内には互いに異なる受容体が固定されている場合には、被検体と複数種類の受容体との結合力や分子間相互作用、平衡定数を一括して計測することができ、スループットが向上する。なお、各流路内には同じ受容体を固定している場合には、各流路に異なる被検体を流すことにより、複数の被検体を一度に検査することができ、スループットを向上させることができる。

[0020] さらに、この実施態様では、前記流路内には金属薄膜を形成し、当該金属薄膜の上に受容体を固定しておけば、表面プラズモン共鳴を利用した測定を行うことができ、蛍光検出の場合のような、蛍光分子に起因する検出誤差や、蛍光分子に伴う生体分子の失活などの問題を避けることができる。

[0021] 本発明の光分析デバイスの別な実施態様においては、前記測定対象配置エリアに互いに異なる複数の測定対象物を2次元状に配列させ、前記各測定対象物は、前記コアと前記スイッチング素子との各重複部分の真上に配置されている。このような実施態様においては、2次元状に配列された複数の測定対象物を高速で計測することができるので、計測作業時のスループットが非常に高くなる。

[0022] この別な実施態様においては、前記測定対象配置エリアには金属薄膜を形成し、当該金属薄膜の上に測定対象物を固定しておけば、表面プラズモン共鳴を利用した測定を行うことができ、蛍光検出の場合のような、蛍光分子に起因する検出誤差や、蛍光分子に伴う生体分子の失活などの問題を避けることができる。

[0023] 本発明の光分析デバイスのさらに別な実施態様における前記スイッチング部は、前記スイッチング素子が前記コアに接触するようにして配置され、非検知状態では前記コア内を導波する光が前記スイッチング素子で反射され、検知状態では前記コア内を導波する光が前記スイッチング素子を透過するものである。よって、スイッチング素

子を透過状態にすることで、コアを導波されていた光を測定対象物に導びいて変調を受けた光をコアに戻すことができ、スイッチング素子を反射状態にすることで光がその測定対象物で影響を受けないようにできる。

[0024] このスイッチング部として、液晶の屈折率異方性を利用した液晶デバイスを用いれば、スイッチング速度を高速化できると共に、スイッチング部のコストを安価にすることができる。

[0025] 本発明の光検出方法は、本発明にかかる光分析デバイスを利用して光の変化を検出するための光検出方法であって、前記測定対象配置エリアにおける測定箇所が、前記コアのうちいずれかのコアとの間にスイッチング素子を挟んで位置を定められており、前記測定対象配置エリアにおける測定箇所に対応するコアに沿って配列されたスイッチング素子のうち、測定対象配置エリアの前記測定箇所に対応するスイッチング素子のみを検知状態に切り換え、前記光源部から出射されて前記コア内を導波し、検知状態にあるスイッチング素子を通して前記測定箇所に変調された光を前記検出部で検知することを特徴としている。

[0026] 本発明の光検出方法によれば、本発明の光分析デバイスにより測定を行なう場合に、コアに沿って配列された複数の測定個所のうち特定の測定個所の測定結果だけを分離して得ることができる。

[0027] なお、この発明の以上説明した構成要素は、可能な限り任意に組み合わせることができる。

図面の簡単な説明

[0028] [図1]図1は、従来の分析装置を示す概略斜視図である。

[図2]図2は、従来の別な分析装置を示す概略図である。

[図3]図3は、従来のさらに別な表面プラズモン共鳴現象を利用した分析装置の斜視図である。

[図4]図4は、本発明の実施例1による光分析デバイスの構造を示す分解斜視図である。

[図5]図5は、実施例1の光分析デバイスの平面図である。

[図6]図6は、実施例1の光分析デバイスのコア長さ方向に沿った断面図である。

[図7]図7は、実施例1の光デバイスの流路長さ方向に沿った断面図である。

[図8]図8は、スイッチング部の一部を示す断面図である。

[図9]図9は、検査基板の一部を示す断面図である。

[図10]図10は、流路内に固定されている受容体を示す概略図である。

[図11]図11は、本発明のプラズモン共鳴分析装置を構成する演算処理部のブロック図である。

[図12]図12は、検査基板の流路内に被検体を供給したときの様子を示す説明図である。

[図13]図13は、スイッチング窓がオフとなっているときの、コア内の光の伝搬を示す説明図である。

[図14]図14は、スイッチング窓がオンになっており、受容体にリガンドが結合していないときの、コア内の光の伝搬を示す説明図である。

[図15]図15は、スイッチング窓がオンになっており、受容体にリガンドが結合しているときの、コア内の光の伝搬を示す説明図である。

[図16]図16は、スイッチング部の制御方法の一例を示すタイムチャートである。

[図17]図17は、スイッチング部の別な制御方法を示すタイムチャートである。

[図18]図18は、ある流路に沿ってシグナル強度の変化を計測した結果を表した図である。

[図19]図19は、特異性のリガンドと受容体との結合力や相互作用が小さい場合に、受容体に結合していたリガンドがその受容体から分離して下流側の別な受容体と再結合の様子を示す説明図である。

[図20]図20は、シグナル強度曲線の一例と当該曲線から抽出される計測量を示す図である。

[図21]図21(a)～図21(f)は、導波路部の製造方法の一例を示す説明図である。

[図22]図22(a)～図22(c)は、図21(f)の工程に続く、導波路部製造のための工程を示す説明図である。

[図23]図23(a)～図23(f)は、検査基板の製造方法の一例を示す説明図である。

[図24]図24(a)～図24(e)は、導波路部の別な製造方法を説明する図である。

[図25]図25(a)～図25(f)は、導波路部の別な製造方法を説明する図である。

[図26]図26は、本発明の実施例2による光分析デバイスの構造を示す分解斜視図である。

[図27]図27は、実施例2の光分析デバイスの平面図である。

[図28]図28は、検査基板の流路の内部の構造を示す概略図である。

[図29]図29(a)は、スイッチング部及び検査基板の流路配列方向に沿った断面図であり、図29(b)はその流路長さ方向に沿った断面図である。

[図30]図30は、検査基板の流路内における受容体の別な配置を説明する概略図である。

[図31]図31は、本発明の実施例3による光分析デバイスの構造を示す分解斜視図である。

[図32]図32は、実施例3の光分析デバイスにおけるコア及び流路の配列方向に沿った断面を示す断面図である。

[図33]図33は、実施例3の光分析デバイスにおけるコア及び流路の長さ方向に沿った断面図である。

[図34]図34は、本発明の実施例4による光分析デバイスの構造を示す分解斜視図である。

[図35]図35は、実施例4の光分析デバイスにおける、スイッチング窓とコアとの位置関係を示す平面図である。

[図36]図36は、本発明の実施例5による光分析デバイスの構造を示す分解斜視図である。

[図37]図37は、実施例5の光分析デバイスにおける各部の位置関係を説明するための平面図である。

[図38]図38は、検査基板の別な構成を示す斜視図である。

[図39]図39は、本発明の実施例6による光分析デバイスの構造を示す分解斜視図である。

[図40]図40は、実施例6の変形例を説明する分解斜視図である。

[図41]図41は、実施例6の別な変形例を説明する分解斜視図である。

[図42]図42は、本発明の実施例7による光分析デバイスの構造を示す分解斜視図である。

[図43]図43は、実施例7の光分析デバイスで用いられているスイッチング部の構造を示す一部破断した断面図である。

[図44]図44は、本発明の実施例8による光分析デバイスに用いられる光源部、導波路部及び検出部の構成を示す平面図である。

[図45]図45は、本発明の実施例9による光分析デバイスに用いられる光源部、導波路部及び検出部の構成を示す平面図である。

[図46]図46は、実施例9で用いられている光分岐部の分解斜視図である。

[図47]図47は、本発明の実施例10による光分析デバイスに用いられる光源部の構成を示す斜視図である。

[図48]図48は、実施例10の光源部で用いられている変調部の働きを説明する説明図である。

符号の説明

- [0029]
- 42 光源部
 - 43 導波路部
 - 44 スwitching部
 - 45 検査基板
 - 46 検出部
 - 47 発光素子
 - 49 受光素子
 - 51 コア
 - 52 スwitching窓
 - 58 ブラックマトリクス領域
 - 60 流路
 - 61 金属薄膜
 - 62 受容体
 - 63 フィルタリング用の受容体

65 演算処理部

79 被検体

80 非特異性のリガンド

81 特異性のリガンド

112 注入口

113 排出口

発明を実施するための最良の形態

[0030] 以下、本発明の実施例を図面に従って詳細に説明する。ただし、本発明は、以下に示す実施例に限定されるものではなく、その用途や目的、各種の事情に応じて適宜設計変更することができる。

実施例 1

[0031] 本発明の表面プラズモン共鳴分析装置(光分析装置の一種)は、主として光分析デバイス(41)と、光プラズモン共鳴現象を利用した光分析デバイスの出力に基づいて検査対象物の種類や量、特性等を解析するための演算処理部(65)とを備える。概略的に述べると、本発明の実施例1においては、光分析デバイスは、光源部(42)、導波路部(43)、スイッチング部(44)、検査基板(45)および検出部(43)によって構成されている。導波路部は、複数本のコア(51)を有し、光源部からの光を反射を繰り返しながらコア内を導波させる。発光部を構成する複数の発光素子(47)は、各コアの一方端面に対向させて配置され、また、検出部を構成する複数の受光素子(49)は、各コアの他方端面に対向させて配置されている。よって、発光素子から出射された光はコア内に入射し、コア内で反射を繰り返しながら導波する。一方、コアの他端から出射された光は、光検出部の受光素子で受光される。

[0032] スwitching部は、導波路部の上に重ね合わされている。スイッチング部は、測定対象物の検知状態と非検知状態とに切替可能となったスイッチング窓(52;請求項でいうスイッチング素子)を有し、スイッチング窓はコアの長さ方向に沿って複数配列され、例えば全体として格子状に配置されている。また、スイッチング部は、スイッチング窓が導波路のコアに接触するようにして配置され、非検知状態ではコア内を導波する光がスイッチング窓で反射され、検知状態ではコア内を導波する光がスイッチング窓

を透過するようになっている。このようなスイッチング部は、例えば液晶の屈折率異方性を利用した液晶デバイスによって構成され、各スイッチング窓について、導波光を全反射させるかもしくは透過させるかを選択可能となるようにしたものを用いることができる。また、スイッチング部の上の、導波路部と対向する位置には、測定対象配置エリアが面として定められている。よって、スイッチング窓が非検知状態となっている測定個所では、コア内を導波してきた光はスイッチング窓で反射されて測定対象配置エリアと作用しない。一方、スイッチング窓が検知状態となっている測定個所では、コア内を導波してきた光はスイッチング窓を透過した光が測定対象配置エリアと作用し、作用を受けた光が再びコア内に戻り、最終的には光検出部で受光される。

[0033] 検査基板は被検体が流れる複数の流路を有し、各流路内には金属薄膜が形成され、当該金属薄膜の上に受容体が固定されている。検査基板は、検査基板に垂直な方向から見て、流路とコアの交差領域に各スイッチング窓が重なるように配置されている。この検査基板は、スイッチング部の上において測定対象配置エリアに配置されている。特に、受容体が固定されている金属薄膜の面が測定対象配置エリアの面と一致するように配置するのが望ましい。検査基板の流路には一方から他方へ向けて被検体が通過させられ、被検体に特異性のリガンドが含まれていれば特異性のリガンドは受容体に補足される。よって、スイッチング部のあるスイッチング窓が検知状態となっている場合には、そのスイッチング窓に対応する測定個所で光と測定対象物(受容体と結合する特異性のリガンド)が相互作用して光が変調されるので、これを光検出部で検知することにより、測定対象物の種類、量又は特性などを評価することができる。

[0034] 上記光分析デバイスは、各測定個所に固定する受容体の種類(同一の受容体か、それぞれ異なる受容体か)や、スイッチング窓のオン状態の切替タイミング(スイッチング窓を順次オン状態にするか、流路に沿ったスイッチング窓を同時にオンにするかなど)などにより種々の測定方法が考えられる。例えば、検査基板には、同一流路内には同一の受容体を固定しておき、各流路内には互いに異なる受容体を固定しておいてもよい。この場合には、流路に沿った方向で各受容体と特異性のリガンドとの結合具合を知ることができるので、流路に沿った相互作用の変化を知ることができ、特

異性のリガンドと受容体との結合力や相互作用の大きさを評価でき、複数の流路に異なる受容体を固定しておくことで一度に複数の受容体に対する反応を評価することができる。

[0035] 以上においては実施例1の表面プラズモン共鳴分析装置の概略を説明したが、以下においては当該表面プラズモン共鳴分析装置を具体的に説明する。

[0036] 図4〜図7に示すものは本発明の実施例1であって、表面プラズモン共鳴現象を利用した本発明の表面プラズモン共鳴分析装置を構成する光分析デバイスである。図4は光分析デバイス41の構造を示す分解斜視図であり、図5は当該光分析デバイス41の平面図である。また、図6は光分析デバイス41のコアの長さ方向に沿った断面図、図7は光分析デバイス41の流路の長さ方向に沿った断面図である。光分析デバイス41は、光源部42、導波路部43、スイッチング部44、検査基板45、および検出部46からなる。

[0037] 光源部42は、発光ダイオード(LED)やランプ等の複数の発光素子47によって構成されている。光源部42は、複数の独立した発光素子47で構成されていてもよく、LEDアレイが用いられていてもよい。検出部46は、フォトダイオードやフォトトランジスタ等の複数の受光素子49によって構成されている。検出部46も、複数の独立した受光素子49によって構成されていてもよく、受光素子アレイが用いられていてもよい。

[0038] 導波路部43は、高屈折率の透明樹脂又はガラスからなる板状のクラッド50に複数本の直線状をした溝を設け、その溝内にクラッド50よりも屈折率の大きな透明樹脂を埋め込んで複数本のコア51を互いに平行に形成したものである。また、各コア51は、同一断面形状及び同一断面積となっている。光源部42と検出部46は、各発光素子47と各受光素子49が各コア51の端面に対向するようにして、導波路部43の両端部に対向配置されている。

[0039] パネル状をしたスイッチング部44は、2次元状又は格子状に配列された複数のスイッチング窓52を有しており、電気信号により各スイッチング窓52を独立して透過状態又は非透過状態に切替えることができる。図5に示すように、スイッチング部44は、導波路部43の上面に積層一体化されており、各列のスイッチング窓52は、導波路部43の各コア51の真上に配置されている。また、任意のコア51の上に並んでいる一列

のスイッチング窓52は、一定ピッチで配列されている。

[0040] スイッチング部44としては、例えば液晶の屈折率異方性を利用し、オン時とオフ時で液晶層の屈折率が変化し、透過状態における液晶層の屈折率がコア51の屈折率にはほぼ等しくなるような液晶シャッター等の液晶デバイスを用いることができる。図8はこのようなスイッチング部44の一部を示す断面図である。このスイッチング部44は、外側基板53と内側基板54との間に液晶層55を封止したものであって、外側基板53の内面には透明電極56が設けられ、内側基板54の内面には透明な開口電極57とブラックマトリクス領域58が形成されている。各開口電極57はブラックマトリクス領域58によって格子状に区切られており、各開口電極57の部分がスイッチング窓52となっている。各開口電極57と透明電極56との間に印加される電圧は、ブラックマトリクス領域58に設けられているTFT等のスイッチ素子を制御することによってオン、オフできるようになっている。ブラックマトリクス領域58は、光を通さない黒色塗料を塗布された領域であって、スイッチ素子のほか、スイッチ素子につながる配線パターン等も設けられている。

[0041] スイッチング部44を構成する内側基板54、開口電極57、透明電極56、外側基板53は、導波路部43のコア51とほぼ等しい屈折率を有する材料によって構成されることが望ましい。液晶層55は電圧印加によって屈折率が変化するものであり、透明電極56と開口電極57の間に電圧を印加していない場合には、液晶層55の屈折率はコア51の屈折率よりも小さく、電圧を印加すると、液晶層55の屈折率はコア51の屈折率とほぼ等しくなる(この逆となってもよい。)。従って、スイッチング窓52がオフになっていて透明電極56と開口電極57の間に電圧が印加されていない場合には、コア51内を伝搬する光がスイッチング窓52に入射すると、その光はスイッチング窓52で全反射されるが、スイッチング窓52がオンになっていて透明電極56と開口電極57の間に電圧印加されている場合には、コア51内を伝搬する光がスイッチング窓52に入射すると、その光はスイッチング窓52を透過する。

[0042] 図9は検査基板45の一部を示す断面図である。検査基板45は、ガラス薄板又は透明樹脂基板等からなる支持板59の上面に複数本の平行な溝状の流路60を凹設し、支持板59全体もしくは各流路60内の全体にAu薄膜等の金属薄膜61を形成したも

のである。ガラス薄板からなる支持板59の上面をエッチングすることによって流路60を形成してもよく、透明樹脂基板からなる支持板59を樹脂成形する際に流路60を成形しておいてもよい。この支持板59の屈折率は、コア51の屈折率と等しいことが望ましい。支持板59の流路60に金属薄膜61を成膜した後、支持板59の底面をエッチングや研磨によって薄くすることにより、金属薄膜61の底面を検査基板45の底面に露出させておいてもよい。各流路60内において金属薄膜61の上には、目的に応じた互いに異なる種類の受容体62とフィルタリング用の受容体63が固定されている。検査基板45は、マッチングオイルを介してスイッチング部44の上に着脱可能に貼り付けられており、真上から見た状態では流路60の長さ方向がコア51の長さ方向と直交するように配置されている(直交に限らないが、直交していることが望ましい)。なお、流路60の上面は、カバーガラス等のカバー部材64で覆っておくことが望ましい。

[0043] 図10は流路60内に固定されている受容体62、63を示す概略図である。流路60内の上流側端部で、かつ、スイッチング部44のスイッチング窓52の外側の領域には、特定のリガンド(以下、特異性のリガンドという。)以外のリガンド(以下、非特異性のリガンドという。)と結合するフィルタリング用の受容体(non specific filtering protein)63が固定されており、その下流側の各スイッチング窓52と対向する領域にわたって特異性のリガンドと結合する受容体(probe protein)62が固定されている。

[0044] 図11は本発明の表面プラズモン共鳴分析装置を構成する演算処理部65の構成を示すブロック図である。この演算処理部65は、マイクロコンピュータやIC等を使用して構成することによって小型化が図られている。演算処理部65は、光源部駆動回路66、スイッチング部制御回路67、受信回路68、アナログ／デジタル(以下、A/Dと記す。)変換回路69、解析部70、主制御部71、記憶手段72、入力部インターフェイス73、出力部インターフェイス74からなる。光源部駆動回路66は、光源部42の各発光素子47が一定のパワーで発光するように制御している。スイッチング部制御回路67は、主制御部71からの指令に基づき、スイッチング部44の各スイッチング窓52を所定の順序で順次オン制御する。受信回路68は、検出部46の各受光素子49から出力されたアナログ信号を受信し、A/D変換回路69は、このアナログ信号をデジタル信号に変換して解析部70へ伝える。主制御部71は、マイクロコンピュータ等によって

構成されており、各部を統合的に制御する。記憶手段72は、ハードディスク等の書換え可能な記憶媒体を備えており、被検体の種類やシグナル強度曲線等を解析するための解析用ソフトウェア等が格納されている。入力部インターフェイス73には、キーボード75やマウス76等の入力用機器や通信回線が接続され、入力用機器から入力された分析用のデータは入力部インターフェイス73から主制御部71へ送られ、記憶手段72に保存される。解析部70は、受信回路68及びA/D変換回路69を介して検出部46から受け取ったデータに基づき、被検体のシグナル強度曲線や被検体に含まれる特異性のリガンドの種類や量などを算出する。出力部インターフェイス74には、モニター77やプリンタ78等の出力用機器が接続され、解析部70で算出されたシグナル強度曲線等の計測結果は、出力部インターフェイス74を通じてモニター77の画面に表示され、あるいは、プリンタ78から出力される。

[0045] 次に、実際に被検体の分析を行う工程を説明する。まず、目的に応じた複数種類の受容体62とフィルタリング用の受容体63を各流路60に固定した検査基板45を用意し、この検査基板45の下面にマッチングオイルを塗布し、スイッチング部44の上に位置合せして貼り付ける。この状態を上方から見ると、図5に示すように、スイッチング部44の各スイッチング窓52はいずれも、各コア51と各流路60の交差領域に位置しており、当該交差領域とスイッチング窓52とは1対1に対応している。図6に示すように、光源部42の各発光素子47から出射された光48は、それぞれ対応するコア51内に端面から入射し、コア51の界面で全反射を繰り返しながらコア51内を伝搬し、コア51の他端から出射され、検出部46の各受光素子49で受光される。ただし、コア51内を伝搬する光は、実際には図6に示す光48とは異なり、1つのスイッチング窓52で複数回全反射されている場合もある。

[0046] 図12に示すように、検査基板45の各流路60の一方から被検体79を供給すると、被検体79は流路60内を上流側から下流側に向けて流れる。流路60の上流側には、フィルタリング用の受容体63が固定されているので、流路60に供給された被検体79に含まれる非特異性のリガンド80(不純物)は、フィルタリング用の受容体63と結合して被検体79から除かれる。受容体62の固定位置には、非特異性のリガンド80がほぼ除去された被検体79が供給され、特異性のリガンド81が受容体62に達すると、

特異性のリガンド81は、受容体62と結合する。

- [0047] あるスイッチング窓52がオフになっている場合には、図13に示すように、コア51を伝搬する光は、そのスイッチング窓52では、コア51の界面で全反射するので、コア51を伝搬する信号は受容体62の状態に影響を受けることがなく、コア51内を伝搬する光の強度は変化しない。
- [0048] これに対し、あるスイッチング窓52がオンになっている場合には、図14及び図15に示すように、コア51を伝搬する光は、そのスイッチング窓52を透過し、検査基板45の金属薄膜61で反射され、金属薄膜61で反射された光は表面プラズモン共鳴現象の影響を受け、検出部46で検出される光の強度が変化する(以下、この光の強度の変化量をシグナル強度という。)。しかし、図14のように受容体62に特異性のリガンド81が結合していない場合には、表面プラズモン共鳴現象によるシグナル強度の変化は小さい。これに対し、図15のように受容体62に特異性のリガンド81が結合している場合には、表面プラズモン共鳴現象によるシグナル強度の変化が大きくなる。特に、オンになっているスイッチング窓52を通して金属薄膜61で光48が複数回反射するので、光48が増幅されて大きな変化を検出することができる。もしくは、エリア内での結合の有無のバラツキを平均化することができ、安定した検出が可能になる。
- [0049] 従って、流路60に沿ったスイッチング窓52を順次オンにしていけば、各流路60において、流路60に沿った方向におけるシグナル強度の変化を検出することができる。流路60に沿った方向でスイッチング窓52を順次オンにする典型的なパターンとしては、図16に示すようなパターンと、図17に示すようなパターンとがある。
- [0050] 平行に並んだ m 本のコア51に $M=1, 2, 3, \dots, m$ と番号を付け、これと直交するようにして並んだ n 本の流路60に $N=1, 2, 3, \dots, n$ と番号を付け、番号 M のコア51と番号 N の流路60の交点に位置するスイッチング窓52を (M, N) で表わすものとする(図5参照)。図16に示す方式は、流路60と平行な方向に並んだ $M=1 \sim m$ のスイッチング窓52を同時にオン、オフ制御すると共に、オンにするスイッチング窓52の列 N を順次コア51の長さ方向へ切替えていくようにしたものである。この方法によれば、各流路60におけるシグナル強度を各受光素子49で検知して計測データを検出部46から受信回路68へパラレルデータとして送信することができる。

- [0051] 図17に示す方式は、スイッチング窓52を1つずつオンにして各スイッチング窓52のオン位置を走査させるようにしたものである。この方法によれば、各流路60におけるシグナル強度を各受光素子49で検知して計測データを検出部46から受信回路68へシリアルデータとして送信することができる。
- [0052] 図18は、上記のようにしてある流路60に沿ってシグナル強度の変化を計測した結果を表した図である。図12に示すように、被検体79の注入位置の近傍にはフィルタリング用の受容体63が固定されていて非特異性のリガンド80はここで捕捉されるので、図18では、被検体79の注入位置の近傍には非特異性のリガンド80によるシグナル強度のピークが現われる(実際には、ここにはスイッチング窓52が無いので、このシグナル強度は観測されない。)。非特異性のリガンド80はここで捕捉されるので、受容体62の固定されている領域まで達しにくく、受容体62の領域におけるシグナル強度に非特異性のリガンド80によるシグナル強度が重畳しにくくなる。よって、非特異性のリガンド80によるシグナル強度と特異性のリガンド81によるシグナル強度とを分離することができ、特異性のリガンド81の誤検出を低減することができ、検出精度を向上させることができる。
- [0053] 特異性のリガンド81と受容体62との間の結合力(affinity)や相互作用が大きい場合には、受容体62の固定されている領域に達した特異性のリガンド81は、直ちに受容体62と結合するので、図18に太実線で示すシグナル強度曲線のように被検体79の注入位置に近い側で特異性のリガンド81によるピークを示す。これに対し、特異性のリガンド81と受容体62との間の結合力や相互作用が小さい場合には、受容体62の固定されている領域に達した特異性のリガンド81は、その領域を移動しながら徐々に受容体62と結合するので、図18に細破線で示すシグナル強度曲線のように特異性のリガンド81によるピークが被検体79の注入位置から遠い側へ移動すると共にピークがなだらかになる(つまり、ピークの高さが低くなり、ピークの幅が広がる)。
- [0054] また、特異性のリガンド81と受容体62との結合力や相互作用が小さい場合には、図19に示すように、一旦受容体62と結合していた特異性のリガンド81が受容体62から分離し易く、分離した特異性のリガンド81は流路60内を流れて再び別な受容体62と結合する。従って、流路60に沿ったシグナル強度曲線の時間的变化を観察す

るとき、特異性のリガンド81と受容体62との結合力や相互作用が大きい場合には、シグナル強度曲線は時間が経過しても変化が小さいが、結合力や相互作用が小さい場合には、時間が経過するとシグナル強度曲線のピーク位置が下流側へ移動し、結合力や相互作用が小さいほどピークの移動速度が大きくなる。また、変化が止まった状態のシグナル強度曲線からは平衡定数を求めることができる。

[0055] なお、従来にあってはリガンドが受容体と結合するときのシグナル強度の立ち上がり速度や、リガンドが受容体から分離するときのシグナル強度の立ち下がり速度を観測することによってリガンドと受容体の結合力や相互作用を計測することができたが、十分な確度の得られるものでなかった。

[0056] 以上説明したように、本発明の実施例1の表面プラズモン共鳴分析装置は、光分析デバイス41と演算処理部65によって構成されている。この表面プラズモン共鳴分析装置によれば、流路60に沿った方向におけるシグナル強度曲線の形状(静的特性)とシグナル強度曲線の形状の変化(動的特性)から特異性のリガンド81と受容体62の結合力や相互作用の大きさを評価することができる。特に、図20に示すように、特異性のリガンド81によるシグナル強度曲線のピーク高さH、半値幅B、被検体注入位置からのピーク位置L、ピークの移動速度Vなどによって特異性のリガンド81の結合力や相互作用を定量化することが可能になる。よって、様々な物理量から結合力や相互作用の測定を行うことができ、高い確度でリガンド81と受容体62の結合力、あるいはタンパク質間相互作用を解析することができる。

[0057] また、この表面プラズモン共鳴分析装置では、複数の流路60内に互いに異なる種類の受容体62を固定しているので、各流路60に同じ被検体79を流すことにより、ある特定の特異性のリガンド81と種々の受容体62との結合力や相互作用を同時に計測して比較することができる。なお、逆に各流路60に同種の受容体62を固定しておけば、各流路60に異なる特異性のリガンド81を含んだ被検体79を流して計測することにより、複数種類の特異性のリガンド81の結合力や相互作用を一度に計測することができる。

[0058] なお、実施例1においては、各流路60内に同一の受容体62を固定しておき、各流路60毎に異なる種類の被検体79を流すようにしてもよい。

- [0059] また、流路60内の受容体62と結合した特異性のリガンド81の量は、図20のようなシグナル強度曲線の下に面積に比例するから、この面積を算出することによって特異性のリガンド81の各受容体62との結合量を求めることができる。また、各流路60の受容体62が互いに異なっているので、各受容体62からのシグナル強度を比較することによって特異性のリガンド81の種類を特定することができる。
- [0060] また、本発明によれば、光導波路(導波路部43)を用いて光を光源部42から検出部46へ伝搬させることで、光分析デバイス41を小型化することができる。さらに、導波路部43の上にスイッチング窓52が配列されたスイッチング部44を設けることで、遺伝子やタンパク質間の結合力や相互作用を計測することが可能になる。よって、表面プラズモン共鳴分析装置を小型化すると共に製造コストを安価にすることができる。
- [0061] つぎに、上記光分析デバイス41に用いられている導波路部43及び検査基板45の製造方法を説明する。図21は導波路部43の製造方法の一例を示す説明図である。この製造方法では、まず、フォトリソグラフィ法、DRIE(Deep Reactive Ion Etching)等のプラズマエッチング法、レーザー加工法、切削法などにより、クラッドの原盤82を製作する(図21(a))。ついで、電鍍法により原盤82の上にニッケル合金等を堆積させてスタンプ83を製作し(図21(b))、スタンプ83を原盤82から剥離させる(図21(c))。この後、ベースガラス84の上に紫外線硬化型樹脂85を滴下し(図21(d))、紫外線硬化型樹脂85をスタンプ83で押えて紫外線硬化型樹脂85をベースガラス84とスタンプ83の間に押し広げる。さらに、ベースガラス84を通して紫外線硬化型樹脂85に紫外線を照射して硬化させ(図21(e))、スタンプ83を剥離することによってクラッド50を得る(図21(f))。
- [0062] ついで、クラッド50の上に紫外線硬化型樹脂等のコア樹脂86を滴下し(図22(a))、コア樹脂86を押えガラス87で押えてコア樹脂86をクラッド50の溝内に充填させる。さらに、紫外線照射等によってコア樹脂86を硬化させてコア51を成形し(図22(b))、押えガラス87を剥離して導波路部43を得る(図22(c))。なお、ベースガラス84はこのままクラッド50の下面に残してあっても差し支えない。
- [0063] 図23は検査基板45の製造方法の一例を示す説明図であって、導波路部43と同様にしてスタンプ法で製作される。すなわち、フォトリソグラフィ法、DRIE等のプラズマ

エッチング法、レーザー加工法、切削法などにより、支持板59の原盤88を製作する(図23(a))。ついで、電鍍法により原盤88の上にニッケル合金等を堆積させてスタンプ89を製作する(図23(b))。この後、ベースガラス90の上に紫外線硬化型樹脂91を滴下し、紫外線硬化型樹脂91をスタンプ89で押えて紫外線硬化型樹脂91をベースガラス90とスタンプ89の間に押し広げ、ベースガラス90を通して紫外線硬化型樹脂91に紫外線を照射して硬化させ(図23(c))、スタンプ89を剥離することによって流路60を有する支持板59を得る(図23(d))。

[0064] ついで、真空蒸着等により支持板59の流路60内面または支持板59の上面全体にAu薄膜等の金属薄膜61を成膜し(図23(e))、各流路60内において金属薄膜61の上にそれぞれ受容体62、63を固定して検査基板45を得る(図23(f))。なお、検査基板45の流路60は上方が開放されていてもよいが、図23(f)に示すように、支持板59の上にカバーガラス等のカバー部材64を重ねて流路60の上方を閉じておくのが望ましい。

[0065] 図24は導波路部43の別な製造方法を説明する図である。この方法では、まず、ガラス基板92の上にレジスト93を塗布する(図24(a))。クラッド50の溝となる領域に対応する領域で開口された露光マスク94をレジスト93に近接させて対向させ、露光マスク94の開口95を通してレジスト93に露光する(図24(b))。ついで、ガラス基板92の上のレジスト93を現像することによって露光部分を除去し、レジスト93に窓96を開く(図24(c))。この窓96を通してガラス基板92にエッチャントを接触させてガラス基板92を部分的にエッチングすることにより、ガラス基板92に複数本の溝97を形成し(図24(d))、ガラス基板92の上のレジスト93を剥離させることによってクラッド50を得る(図24(e))。こうしてクラッド50を製作した後、図22(a)ー図22(c)の工程と同じ工程によってクラッド50の溝内にコア51を埋め込んで導波路部43を製作する。

[0066] 図25は上記導波路部43の2番目の製造方法と同様にして検査基板45を製造する方法を説明する図である。この方法では、ガラス基板98の上にレジスト99を塗布する(図25(a))。流路60となる領域に対応する領域で開口された露光マスク100をレジスト99に近接させて対向させ、露光マスク100の開口101を通してレジスト99に露光する(図25(b))。ついで、ガラス基板98の上のレジスト99を現像することによって露

光部分を除去し、レジスト99に窓102を開口する(図25(c))。この窓102を通してガラス基板98にエッチャントを接触させてガラス基板98を部分的にエッチングすることにより、ガラス基板98に複数本の流路60を形成し(図25(d))、ガラス基板98の上のレジスト99を剥離させることによって流路60を有する支持板59を得る(図25(e))。こうして支持板59を製作した後、流路60の内面又は支持板59の上面全体に金属薄膜61を成膜することによって検査基板45を製作する(図25(f))。

実施例 2

- [0067] 次に、本発明の実施例2による光分析デバイスを説明する。演算処理部65の構成は実施例1とほぼ同様であるので、この説明は省略する。
- [0068] 実施例2の光分析デバイスは、検査基板45に特徴を有する。すなわち、実施例2で用いられる検査基板45では、複数の流路はスイッチング部43と対向する部分では互いに平行に配列されているが、各流路は一方端部では注入口112に集まっており、他方端部も排出口113に集まっている。この実施例2によれば、被検体の注入と回収を容易にすることができる。
- [0069] 図26は本発明の実施例2における光分析デバイス111の構造を示す分解斜視図、図27はその平面図である。実施例2においては、光源部42、導波路部43、スイッチング部44及び検出部46は実施例1と同様な構造を有している。検査基板45の内部には複数本の流路60が形成されており、検査基板45の上面には流路60へ被検体79を供給するための注入口112と、流路60から流れてきた被検体79を外部へ排出するための排出口113とが開口されている。注入口112からは分岐部114によって各流路60に分岐しており、流路60の反対側においては、各流路60は合流部115によって1本にまとまって排出口113につながっている。
- [0070] 上方から見ると流路60とコア51とは直交しており、流路60とコア51との交差領域にスイッチング部44のスイッチング窓52が位置している点は実施例1と同様である。
- [0071] 図28は流路60の内部の構造を示す概略図である。各流路60の注入口112に近い位置にはフィルタリング用の受容体63が固定されており、受容体63よりも下流側には互いに種類の異なる受容体62が固定されている。各流路60の受容体62の密度は等しいことが好ましい。しかして、注入口112から注入された被検体79は分岐部1

14で分岐して各流路60に流れ、フィルタリング用の受容体63及び各受容体62を通過して合流部115に流れ込み、排出口113から外部へ排出又は回収される。よって、この実施例によれば、各流路60へ一括して被検体79を供給することができ、分析作業が簡略化され、スループットが向上する。

[0072] なお、フィルタリング用の受容体63は、分岐部114で複数の流路60に別れる前の部分(流路がまだ1本だけの部分)に配置してもよい。それにより、各流路60間での非特異的なリガンドの除去のバラツキを抑制することができる。

[0073] 図29(a)(b)はスイッチング部44及び検査基板45の断面図であって、図29(a)は流路60の配列方向に沿った断面を示し、図29(b)は流路60の長さ方向に沿った断面を示す。検査基板45は主としてカバー部材116と支持板117からなる。カバー部材116は樹脂成形品やガラスでできており(カバー部材116の材質は特に問わない。)、カバー部材116の下面には、流路60、分岐部114及び合流部115が凹設され、分岐部114の端部と合流部115の端部にはそれぞれ注入口112と排出口113が開口されている。支持板117は透明樹脂又はガラス板によって板状ないしフィルム状に形成されており、支持板117の上面には真空蒸着法等によってAu薄膜等の金属薄膜61が成膜されている。支持板117には、コア51と屈折率の等しい材料を用いるのが望ましい。そして、金属薄膜61の上には、流路60となる位置にフィルタリング用の受容体63及び各受容体62が予め固定されている(図28参照)。検査基板45は、カバー部材116の下面を封止するようにして支持板117をカバー部材116の下面に取り付けることによって製作され、各受容体63、62は各流路60内に納められる。なお、支持板117を省略してカバー部材116の下面を金属薄膜61のみで塞ぐようにしてもよい。あるいは、スイッチング部44の上面に金属薄膜61を成膜しておき、カバー部材116の下面をスイッチング部44で塞ぐようにしてもよい。

[0074] こうして製作された検査基板45は、マッチングオイルを挟んでスイッチング部44の上に置かれる。このときフィルタリング用の受容体63は、スイッチング部44のいずれのスイッチング窓52からも外れた位置にあり、受容体62は一系列のスイッチング窓52の端から端まで跨るように配置される。

[0075] よって、上記構成から明らかなように、実施例2の表面プラズモン共鳴分析装置によ

っても、特異性のリガンドの結合力や相互作用を高い確度で計測することが可能になる。さらに、実施例2では被検体79の供給が容易になるので、表面プラズモン共鳴分析装置の使い勝手がさらに向上する。

- [0076] なお、流路60内に固定された受容体62は必ずしも図28に示したように長く延びている必要はなく、図30に示すように、1本の流路60内における受容体62を複数に分割し、各受容体62が各スイッチング窓52に対応する位置に配置されるようにしてもよい。後者の場合には、各受容体62における受容体62の密度及び面積(すなわち、受容体62の数)は等しくしておくことが望ましい(受容体の数の比が既知であれば、必ずしも等しくなくても差し支えない。)。

実施例 3

- [0077] 次に、本発明の実施例3による光分析デバイスを説明する。演算処理部65の構成は実施例1とほぼ同様であるので、この説明は省略する。
- [0078] 実施例3の光分析デバイスは、検査基板45の配置の向きに特徴を有する。すなわち、実施例3で用いられる検査基板45では、検査基板45の流路が導波路部43のコア51と平行となるようにして、かつ、各流路60が各コアの真上に位置するように、スイッチング部43の上に配置されている。以下、具体的に説明する。
- [0079] 図31は本発明の実施例3における光分析デバイス121の構造を示す分解斜視図である。図32は光分析デバイス121のコア51及び流路60の配列方向に沿った断面を示す断面図、図33は光分析デバイス121のコア51及び流路60の長さ方向に沿った断面を示す断面図である。実施例1及び実施例2では、検査基板45の流路60と導波路部43のコア51とが直交するように配置されていたが、実施例3の光分析デバイス121では、流路60の長さ方向が導波路部43のコア51と平行となるように配置されている。
- [0080] 実施例3では、実施例2で説明した検査基板45と同じものを図示しているが、実施例1で用いたような検査基板45であってもよい。この検査基板45は、流路60がコア51と平行となるようにして配置されており、図32及び図33に示すように、各流路60はスイッチング窓52を介して各コア51の真上に位置している。このように流路60とコア51が平行となっても、流路60に沿ってスイッチング窓52を順次オンにすることに

より、流路60に沿って特異性のリガンドと受容体62が結合している状態を計測することができるので、流路60に沿ったシグナル強度曲線を得ることができ、特異性のリガンドの結合力や相互作用、あるいは特異性のリガンドの種類、量などを計測することができる。

実施例 4

[0081] 次に、本発明の実施例4による光分析デバイスを説明する。演算処理部65の構成は実施例1とほぼ同様であるので、この説明は省略する。

[0082] 実施例4の光分析デバイスは、スイッチング部43の構造に特徴を有する。すなわち、実施例4で用いられるスイッチング部43では、複数本の長方形をしたスイッチング窓52を短辺方向に沿って配列させている。各スイッチング窓52は流路60の長さ方向と直交するように配置されており、スイッチング窓52の長辺方向の長さは流路60全体の幅方向の長さよりも長くなっている。以下、具体的に説明する。

[0083] 図34は本発明の実施例4における光分析デバイス131の構造を示す分解斜視図である。実施例4による光分析デバイス131では、スイッチング部44の各スイッチング窓52が長方形をしていて、長辺方向の長さは複数のコア51全体の幅よりも長くなっており、短辺方向に複数個並んでいる。なお、検査基板45の流路60の方向は、コア51と平行であってもよく、直交していてもよい。

[0084] この光分析デバイス131では、スイッチング窓52は一定ピッチで一方向にのみ配列されているが、図35に示すように、コア51の長さ方向とスイッチング窓52の長辺方向とが交差(直交に限らないが、直交させておくことが望ましい。)するようにすれば、コア51とスイッチング窓52の交差領域がマトリクス状に配列されるので、任意の交差領域からのシグナル強度を取り出すことができる。よって、オンにするスイッチング窓52を順次切り換えることによって、実施例1において図16に示したようなシグナル強度取り出し方法を実現することができる。また、オンにするスイッチング窓52を順次切り換えると共に受光素子49から順次信号を取り出すことにより、各交差領域におけるシグナル強度を順次時分割的に取り出すことができ、実施例1において図17に示したようなシグナル強度取り出し方法を実現することができる。よって、このような表面プラズモン共鳴分析装置においても、タンパク質間の相互作用や結合力、あるいは

特異性のリガンドの種類や量なども高い確度で解析することができる。

実施例 5

[0085] 次に、本発明の実施例5による光分析デバイスを説明する。実施例5の光分析デバイスは、測定対象配置エリアもしくは検査基板45の構造に特徴を有する。すなわち、実施例5では、測定対象配置エリアに互いに異なる複数の受容体を2次元状に配列させ、各受容体がコアとスイッチング窓52との各重複部分の真上に位置するようにしてあり、この実施例5では検査基板は流路を持たない。実施例に即して言えば、測定対象配置エリアに該当する検査基板45の表面に金属薄膜61を形成し、金属薄膜61の上に互いに異なる複数の受容体を2次元状に配列させ、各受容体がコアとスイッチング窓52との各重複部分の真上に位置するようにしている。以下、具体的に説明する。

[0086] 図36は本発明の実施例5における光分析デバイス141の構造を示す分解斜視図である。図37は当該光分析デバイス141の各部の位置関係を説明するための平面図である。光分析デバイス141は、光源部42、導波路部43、スイッチング部44、検査基板45、および検出部46からなる。光源部42は、発光ダイオード(LED)やランプ等の複数の発光素子47によって構成されている。光源部42は、複数の個々の発光素子47で構成されていてもよく、LEDアレイが用いられていてもよい。検出部46は、フォトダイオードやフォトランジスタ等の複数の受光素子49によって構成されている。検出部46も、複数の個々の受光素子49によって構成されていてもよく、受光素子アレイが用いられていてもよい。

[0087] 導波路部43は、屈折率の高い透明樹脂又はガラスからなる板状のクラッド50に複数本の直線状をした溝を設け、その溝内にクラッド50よりも屈折率の大きな透明樹脂を埋め込んで複数本のコア51を互いに平行に形成したものである。また、各コア51は、同一断面形状及び同一断面積となっている。光源部42と検出部46は、各発光素子47と各受光素子49が各コア51の端面に対向するようにして、導波路部43の両端部に対向配置されている。

[0088] パネル状をしたスイッチング部44は、2次元状又は格子状に配列された複数のスイッチング窓52を有しており、電気信号により各スイッチング窓52を独立して透過状態

又は非透過状態に切替えることができる。スイッチング部44は、導波路部43の上面に積層一体化されており、コア51と平行な列のスイッチング窓52は、導波路部43の各コア51の真上に配置されている。また、任意のコア51の上に並んでいる一列のスイッチング窓52は、一定ピッチで配列されている。スイッチング部44は、実施例1において説明したスイッチング部44と同じ構造を有している(図8参照)。

[0089] 検査基板45は、ガラス板又は透明樹脂フィルムからなる支持板142のほぼ表面全体にAu薄膜等の金属薄膜61を成膜したものであり、金属薄膜61の上には、受容体62が縦横に等間隔で固定されている。検査基板45の上に固定されている受容体62はすべて異なる種類の受容体となっている。検査基板45は、マッチングオイルを介してスイッチング部44の上に着脱可能に貼り付けられる。

[0090] 検査基板45の上に固定されている受容体62は、一つ一つ区切られていてもよい。図38はフレーム143で受容体62を一つ一つ区切った検査基板45である。この検査基板45は、支持板142の上に金属薄膜61を成膜した後、金属薄膜61の上に感光性樹脂を塗布し、感光性樹脂をフォトリソグラフィ法により格子状にエッチングして複数の矩形状スペースからなるフレーム143を設けたものである。このように各受容体62をフレーム143で区切っておけば、各受容体62に被検体79を供給するとき、各受容体62に供給された被検体79どうしが混じり合わず、検査精度を向上させることができる。

[0091] また、この表面プラズモン共鳴分析装置も、実施例1と同様、図11に示すような演算処理部65を備えており、例えば図16又は図17に示すようにスイッチング部44のコア51を制御することにより、各受容体62と特異性のリガンドとの結合具合やシグナル強度を検出することができる(図13〜図15を参照)。

[0092] しかし、導波路部43の上にスイッチング部44を載置し、スイッチング部44の上に検査基板45を置いた状態では、図37のようにスイッチング部44のスイッチング窓52はコア51の上に並んでおり、検査基板45の受容体62は各スイッチング窓52の上に位置している。よって、種類の異なる一つ一つの受容体62に特異性のリガンド81を含んだ被検体79を供給し、スイッチング窓52のオン状態を順次切り換えて受光素子49でシグナル強度を検出することにより、各受容体62との反応を一括して検査する

ことができ、特異性のリガンドの種類や量を計測することができる。例えば、コア51が100本、スイッチング窓52が100×100個であるとすれば、この表面プラズモン共鳴分析装置により被検体79と10000種類の受容体62との反応を一度に分析することができ、スループットを大幅に向上させることができる。

実施例 6

[0093] 次に、本発明の実施例6による光分析デバイスを説明する。演算処理部65の構成は実施例1とほぼ同様であるので、この説明は省略する。実施例6の光分析デバイスは、検査基板45に特徴を有する。すなわち、実施例6で用いられる検査基板45そのものは、実施例2の検査基板45と同じものであるが、1つの流路60内に配列されている受容体62の種類がすべて異なっている点が特徴となっている。以下、具体的に説明する。

[0094] 図39は従来例6における光分析デバイス151の構造を示す分解斜視図である。実施例6では、実施例2の図30に示したのと同じ構造の検査基板45を用いている。ただし、図30では、1つの流路60内の受容体62はすべて同じ種類のものではあったが、この実施例では受容体62の種類はすべて異なっており、同じ流路60内にある受容体62もすべて異なっている。

[0095] しかし、このような表面プラズモン共鳴分析装置では、互いに種類の異なる受容体62を流路60内に並べているので、各受容体62への被検体79の供給が容易になり、スループットがより向上する。

[0096] 流路60を有する検査基板45は図40に示す光分析デバイス161のように、流路60の方向が導波路部43のコア51と平行となるように配置されていてもよい。また、スイッチング部44は、スイッチング窓52が格子状に並んだものに限らず、図41に示す光分析デバイス171のように、長方形をしたスイッチング窓52がコア51の長さ方向に沿って並んだものであってもよい。

実施例 7

[0097] 次に、本発明の実施例7による光分析デバイスを説明する。実施例7の光分析デバイスは、測定対象配置エリアの構造に特徴を有する。すなわち、実施例5では、測定対象配置エリアに互いに異なる複数の受容体を2次元状に配列させ、各受容体がコ

アとスイッチング窓52との各重複部分の真上に位置するようにしている。また、スイッチング部44と検査基板45とは一体に形成されており、検査基板45は流路を持たない。実施例に即して言えば、スイッチング部44の上面が測定対象配置エリアとなっていて、スイッチング部44の上面に金属薄膜61が形成され、金属薄膜61の上に互いに異なる複数の受容体を2次元状に配列させ、各受容体がコアとスイッチング窓52との各重複部分の真上に位置するようにしている。以下、具体的に説明する。

[0098] 図42は実施例7における光分析デバイス181の構造を示す分解斜視図である。図43は光分析デバイス181で用いられているスイッチング部44の構造を示す一部破断した断面図である。実施例7においては、複数のスイッチング窓52を配列されたスイッチング部44の上面(すなわち、外側基板53の上面)に直接にAu薄膜等の金属薄膜61を形成し、この金属薄膜61の上に互いに種類の異なる受容体62を固定している。また、スイッチング部44の外側基板53及び透明電極56を省略し、液晶層55の上面を金属薄膜61で直接封止すると共に金属薄膜61と開口電極57によって液晶層55に電圧を印加できるようにしてもよい。

[0099] このような実施例によれば、スイッチング部44をスイッチング部44と検査基板45の一体化された構造とすることができるので、構造を簡略化することができ、全体の製造コストを安価にすることができる。また、スイッチング部44に直接受容体62を固定するので、受容体62とスイッチング窓52の位置決めが容易になる。

実施例 8

[0100] 次に、本発明の実施例8による光分析デバイスを説明する。実施例8の光分析デバイスは、光源部42と検出部46の構造に特徴を有する。すなわち、実施例8では、光源部42の各発光素子47とコア51端面との間にそれぞれ集光レンズ191を配置し、また、検出部46の受光素子49とコア51端面との間にそれぞれ集光レンズ192を配置したことを特徴としている。以下、具体的に説明する。

[0101] 図44は本発明の実施例8における光分析デバイスに用いられる光源部42、導波路部43及び検出部46の構成を示す平面図である。実施例8による表面プラズモン共鳴分析装置では、光源部42の各発光素子47とコア51端面との間にそれぞれ集光レンズ191を配置し、また、検出部46の受光素子49とコア51端面との間にそれぞれ

れ集光レンズ192を配置している。

- [0102] このように光源部42に集光レンズ191を設けることにより、発光素子47から出射された光を集めてコア51内に入射させることができるので、光の利用効率が向上する。また、検出部46に集光レンズ192を設けることにより、コア51から出射された光を集めて受光素子49に入射させることができるので、シグナル強度の検出精度を向上させることができる。

実施例 9

- [0103] 次に、本発明の実施例9による光分析デバイスを説明する。実施例9の光分析デバイスは、光源部42の構造に特徴を有し、発光素子47の必要個数を少なくしたものである。以下、具体的に説明する。
- [0104] 図45は本発明の実施例9による光分析デバイスに用いられる光源部42、導波路部43及び検出部46の構成を示す平面図である。実施例9では、光源部42と導波路部43の間に光分岐部201を挿入している。図46に示すように、光分岐部201は、光導波路によって構成されており、下クラッド層202内に複数に分岐して枝分かれしたコア203が埋め込まれており、コア203の上面を上クラッド層204で覆っている。コア203の屈折率は、下クラッド層202及び上クラッド層204の屈折率よりも大きくなっている。コア203の非分岐側の端面には発光素子47が対向しており、コア203の分岐側の各端面にはそれぞれ導波路部43のコア51の端面が対向している。
- [0105] このような実施例によれば、1つの発光素子47から出射された光を光分岐部201で分岐させて導波路部43の各コア51に送り込むことができるので、光源部42における発光素子47の数を減らすことができ、光源部42における消費電力を抑えることができ、さらには製造コストを下げることも可能になる。
- [0106] なお、図45では2枚の光分岐部201を用いているが、光分岐部201の分岐の度合いを大きくすれば、1つの発光素子47からなる光源部42と1枚の光分岐部201で構成することも可能である。また、光分岐部201を導波路部43と一体に構成することも可能である。また、受光側においても、この光分岐部と同じような構造を有する光結合器を用いて受光素子49の使用個数を減らすようにしてもよい。

実施例 10

- [0107] 次に、本発明の実施例10による光分析デバイスを説明する。実施例10の光分析デバイスは、光源部42の構造に特徴を有し、発光素子47の必要個数を少なくしたものである。以下、具体的に説明する。
- [0108] 図47は本発明の実施例10による光分析デバイスに用いられる光源部42の構成を示す斜視図である。この光源部42は、1つの発光素子47、偏光フィルタ等の偏光素子211、変調部212によって構成されている。また、変調部212は、図48に示すように、屈折率の大きな透明樹脂又はガラスによって形成された導光部213を前面に備え、導光部213の背面には複数の液晶シャッター214が配列され、各液晶シャッター214の背面には反射面215が設けられている。変調部212は、各液晶シャッター214がコア51と対向するように配置され、導光部213の側面には偏光素子211を介して発光素子47が対向している。
- [0109] しかし、発光素子47を発光させると、発光素子47から出射した光は偏光素子211を透過することによって直線偏光となり、変調部212の導光部213に入射し、導光部213内に入射した光は全反射を繰り返しながら導光部213内を導光する。液晶シャッター214はオフ時には光を反射し、オン時には光を透過させるので、導光部213内を導光する光は、オフ状態の液晶シャッター214は反射しながら通過するが、オン状態の液晶シャッター214に達すると液晶シャッター214内に入射し、反射面215で反射されることによって液晶シャッター214及び導光部213を透過し、変調部212の正面から出射される。変調部212の正面から出射した光は対応する導波路部43のコア51内に入射し、コア51内を伝搬する。よって、液晶シャッター214を順次オン状態に切り換えていくことにより、変調部212から各コア51に計測用の光を順次入射させることができる。
- [0110] このような光源を用いることにより、光源部42の消費電力を抑えると共に光源部42を小型化することができる。
- [0111] また、図示しないが、発光素子とマイクロミラーによって光源部を構成し、マイクロミラーの角度を制御することによって発光素子47から出射された光を各コアに導くようにしてもよい。
- [0112] (その他)

本発明の光分析デバイスや、光デバイス及び演算処理部からなる光分析装置は、表面プラズモン共鳴分析装置以外の光分析装置にも用いることができ、これらの光分析装置を用いて試料からの光の信号を測定すれば、試料中の目的物質（遺伝子、DNA等）の有無、量、分子間相互作用、結合力、平衡定数などを評価することができる。例えば、蛍光検出型の光分析装置として構成した場合には、プローブDNAが高密度に貼り付けられた検査基板の流路に、蛍光色素などで標識したサンプルDNAを流すと、互いに相補的なDNAは結合する。よって、検査基板上の各位置での信号を検出すれば、各プローブDNAとサンプルDNAとの相互作用の有無または程度を評価することができる。この方法を用いれば、遺伝子配列の決定、特定遺伝子の有無の確認、特定遺伝子の発現レベルの測定などが可能である。

[0113] 本発明による分析方法の他の用途としては、SNP（単一塩基多型）の解析、実験用マウスに投与した物質の代謝・吸収・排泄の経路または状態の確認、細胞内のイオン濃度測定、タンパク質の同定または機能解析などが挙げられる。また、本発明による分析方法は、個人の健康状態を判別する健康診断や個人セキュリティのための検査などにも利用することができる。

請求の範囲

- [1] 光源部と、
複数本のコアを有し、前記光源部からの光を反射を繰り返しながらコア内を導波する導波路部と、
前記導波路部のコアを導波してきた光を受光する光検出部と、
測定対象物の検知状態と非検知状態とに切替可能となったスイッチング素子を有し、前記スイッチング素子が前記コアの長さ方向に沿って複数配列されるようにして前記導波路部に重ね合わされたスイッチング部と、
前記スイッチング部を介して前記導波路部と対向する位置に面として定められた測定対象配置エリアと、
を備えた光分析デバイス。
- [2] 前記測定対象配置エリアに位置する検査基板を備え、
前記検査基板は被検体が流れる複数の流路を有し、各流路には受容体が固定されており、
前記検査基板から見て、前記流路と前記コアの交差領域は、前記コアと前記スイッチング素子との重複部分と重なり合っていることを特徴とする、請求項1に記載の光分析デバイス。
- [3] 同一流路内には同一の受容体が固定され、各流路内には互いに異なる受容体が固定されていることを特徴とする、請求項2に記載の光分析デバイス。
- [4] 前記流路内には金属薄膜が形成され、当該金属薄膜の上に受容体が固定されていることを特徴とする、請求項2に記載の光分析デバイス。
- [5] 前記測定対象配置エリアに互いに異なる複数の測定対象物を2次元状に配列させ、
前記各測定対象物は、前記コアと前記スイッチング素子との各重複部分の真上に配置されていることを特徴とする、請求項1に記載の光分析デバイス。
- [6] 前記測定対象配置エリアには金属薄膜が形成され、当該金属薄膜の上に測定対象物が固定されていることを特徴とする、請求項5に記載の光分析デバイス。
- [7] 前記スイッチング部は、前記スイッチング素子が前記コアに接触するようにして配置

され、非検知状態では前記コア内を導波する光が前記スイッチング素子で反射され、検知状態では前記コア内を導波する光が前記スイッチング素子を透過することを特徴とする、請求項1に記載の光分析デバイス。

[8] 前記スイッチング部は液晶の屈折率異方性を利用した液晶デバイスによって構成され、各スイッチング素子について、導波光を全反射させるかもしくは透過させるかを選択可能となっていることを特徴とする、請求項7に記載の光分析デバイス。

[9] 請求項1〜8に記載の光分析デバイスと、当該光分析デバイスの出力に基づいて検査対象物の種類や量、特性等を解析するための手段とを備えた光分析装置。

[10] 請求項4又は6に記載の光分析デバイスと、表面プラズモン共鳴現象を利用して当該光分析デバイスの出力に基づき検査対象物の種類、量又は特性を解析するための手段とを備えた表面プラズモン共鳴分析装置。

[11] 請求項1〜8に記載の光分析デバイスを用いたバイオチップ。

[12] 請求項1に記載した光分析デバイスを利用して光の変化を検出するための光検出方法であって、

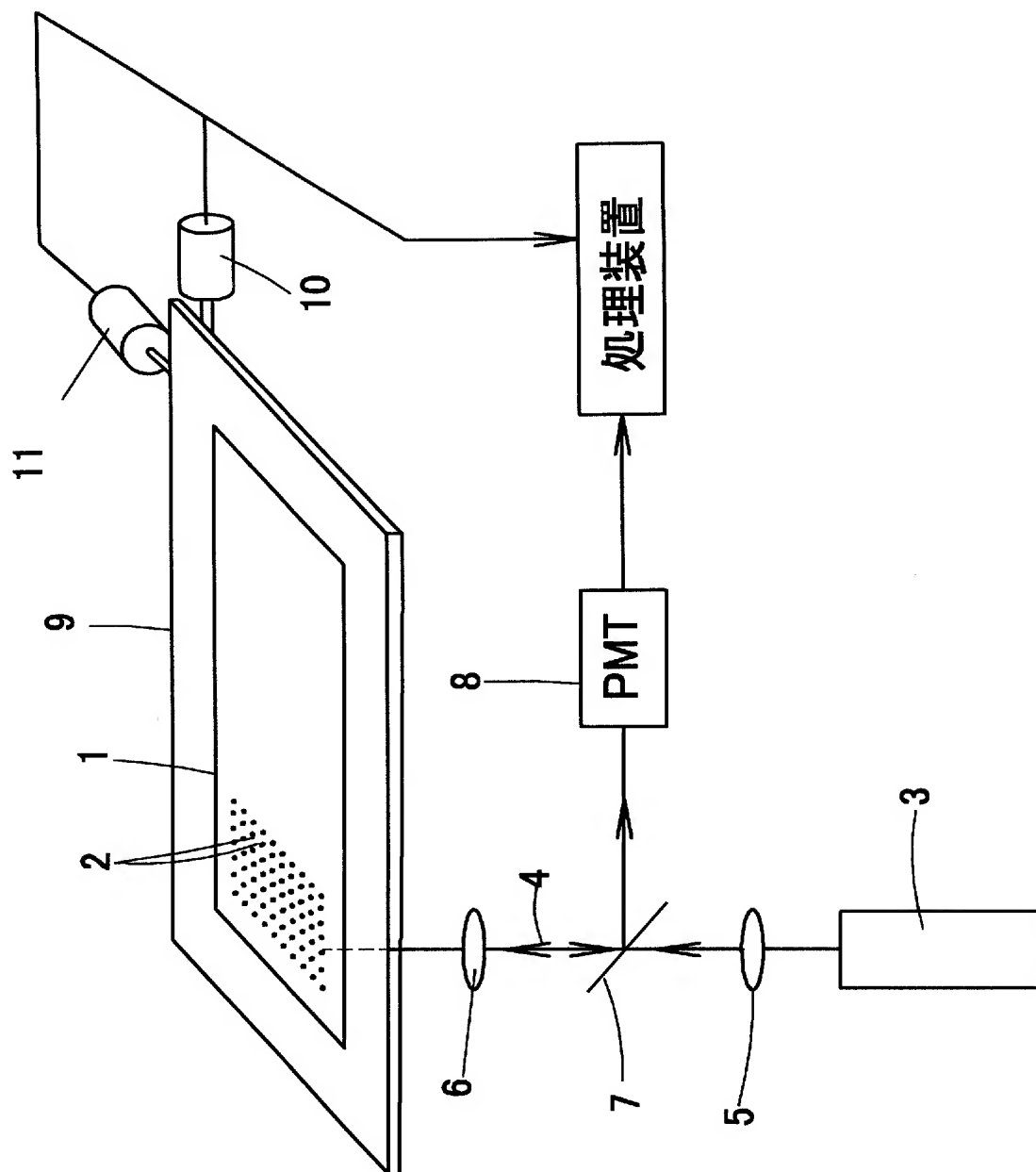
前記測定対象配置エリアにおける測定箇所は、前記コアのうちいずれかのコアとの間にスイッチング素子を挟んで位置を定められており、

前記測定対象配置エリアにおける測定箇所に対応するコアに沿って配列されたスイッチング素子のうち、測定対象配置エリアの前記測定箇所に対応するスイッチング素子のみを検知状態に切り換え、

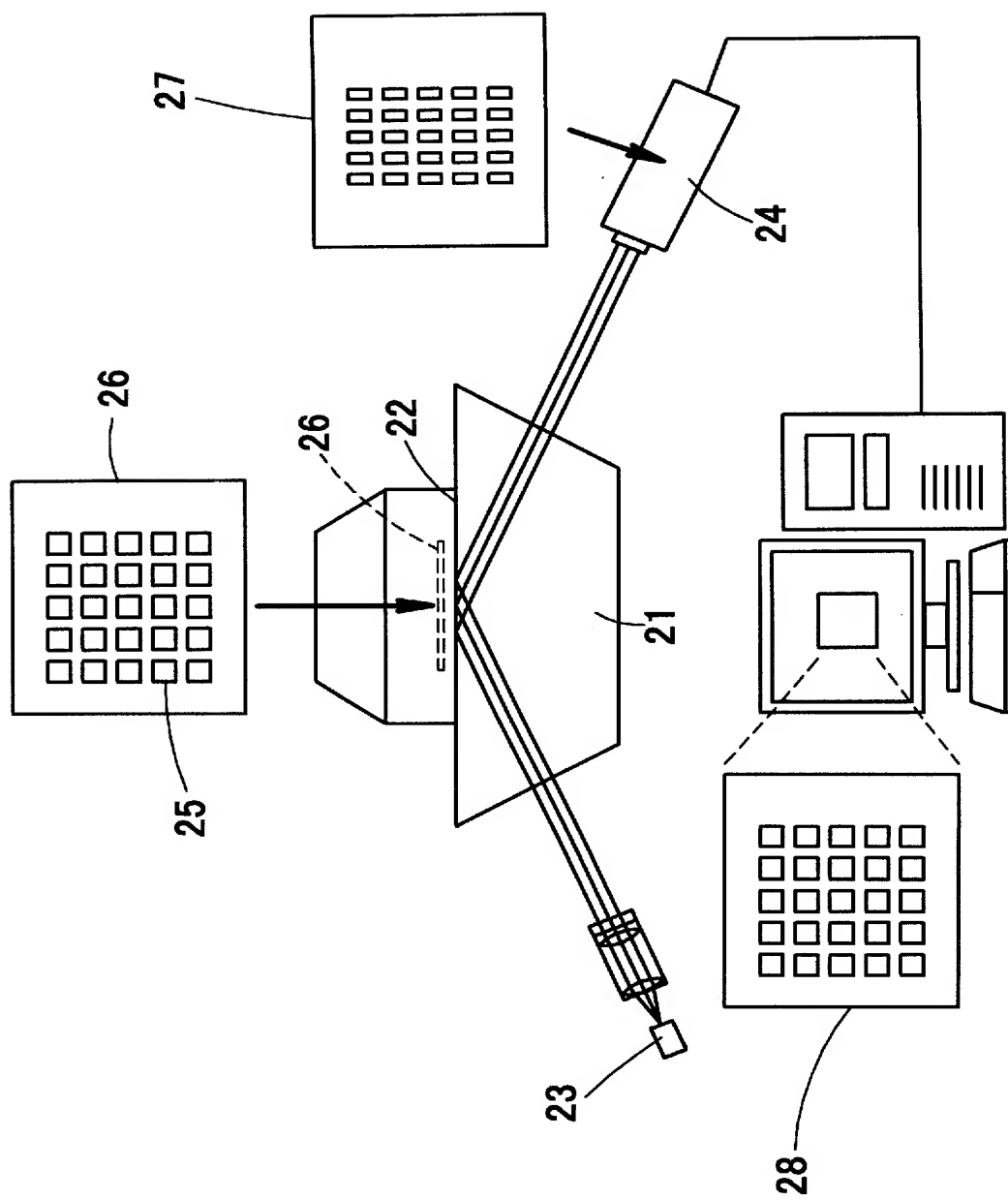
前記光源部から出射されて前記コア内を導波し、検知状態にあるスイッチング素子を通して前記測定箇所に変調された光を前記検出部で検知することを特徴とする光検出方法。

[13] 請求項12に記載の光検出方法を用いて、測定対象物の種類、量又は特性を評価する測定対象物の分析方法。

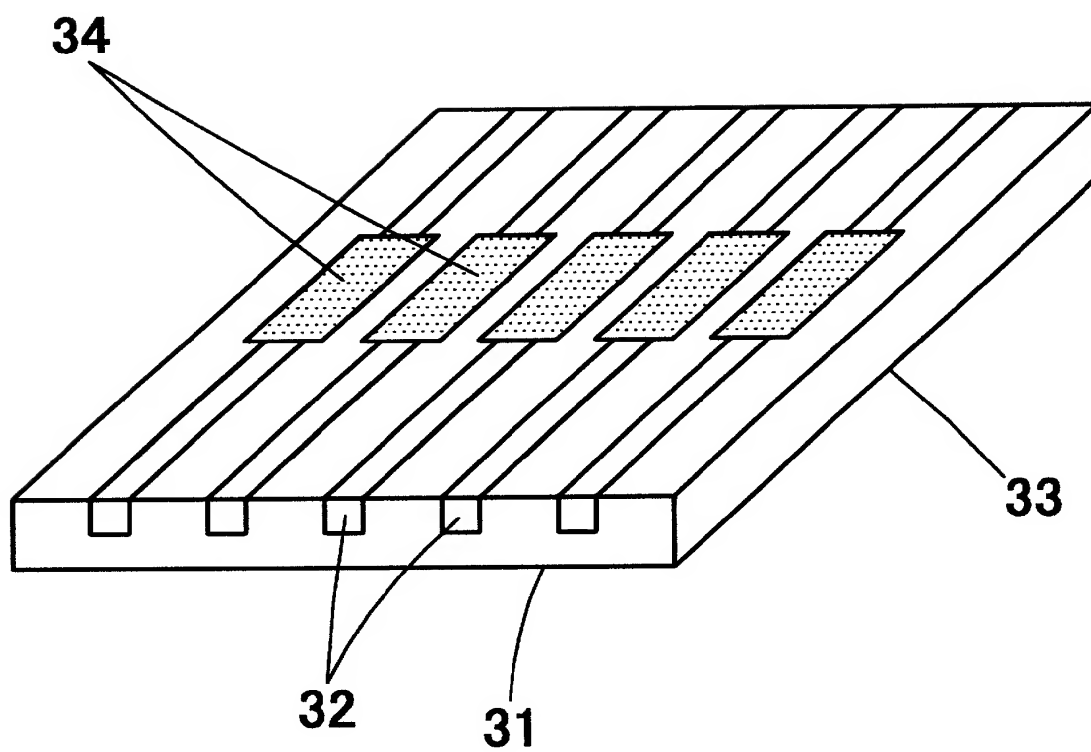
[図1]



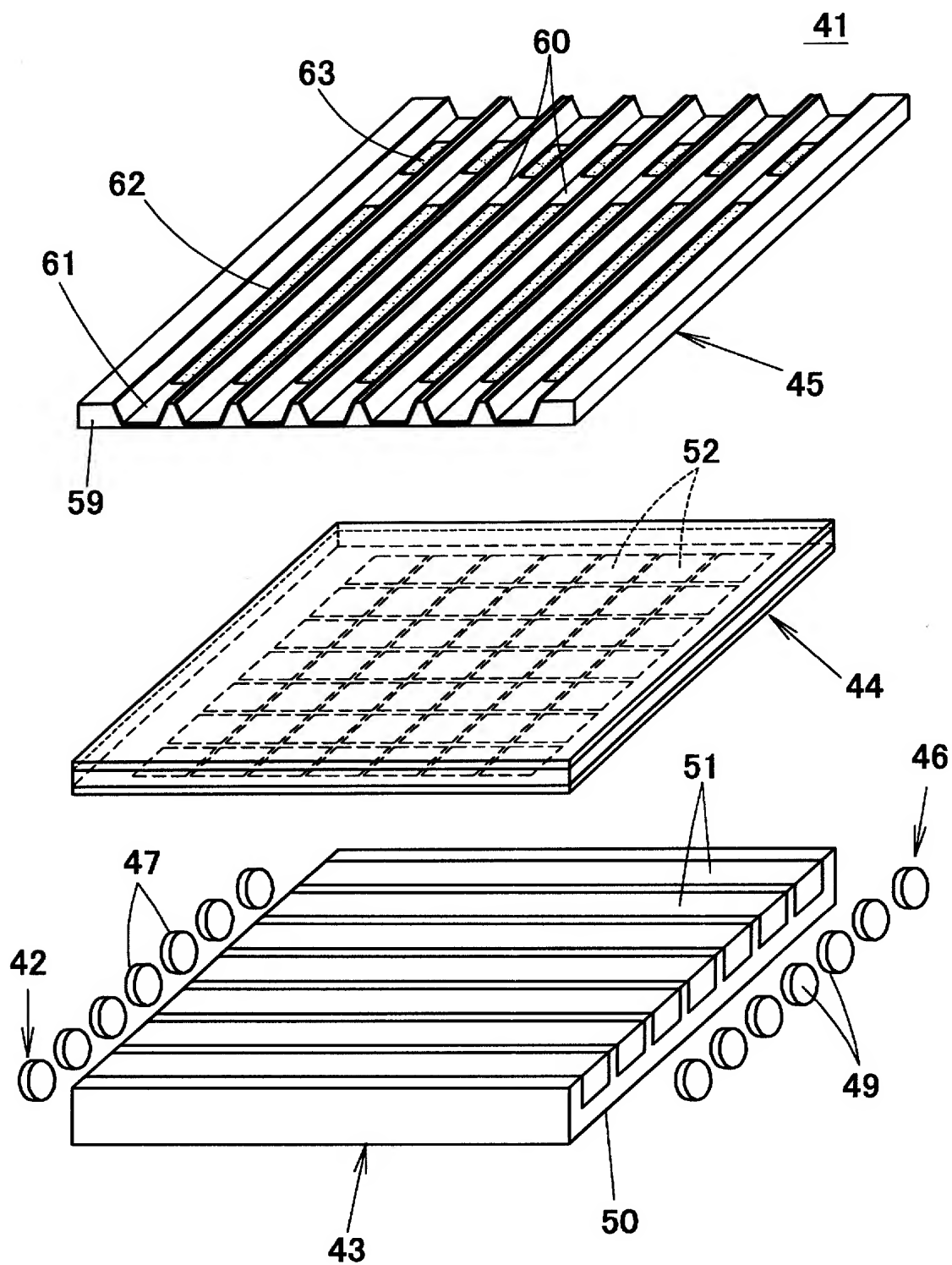
[図2]



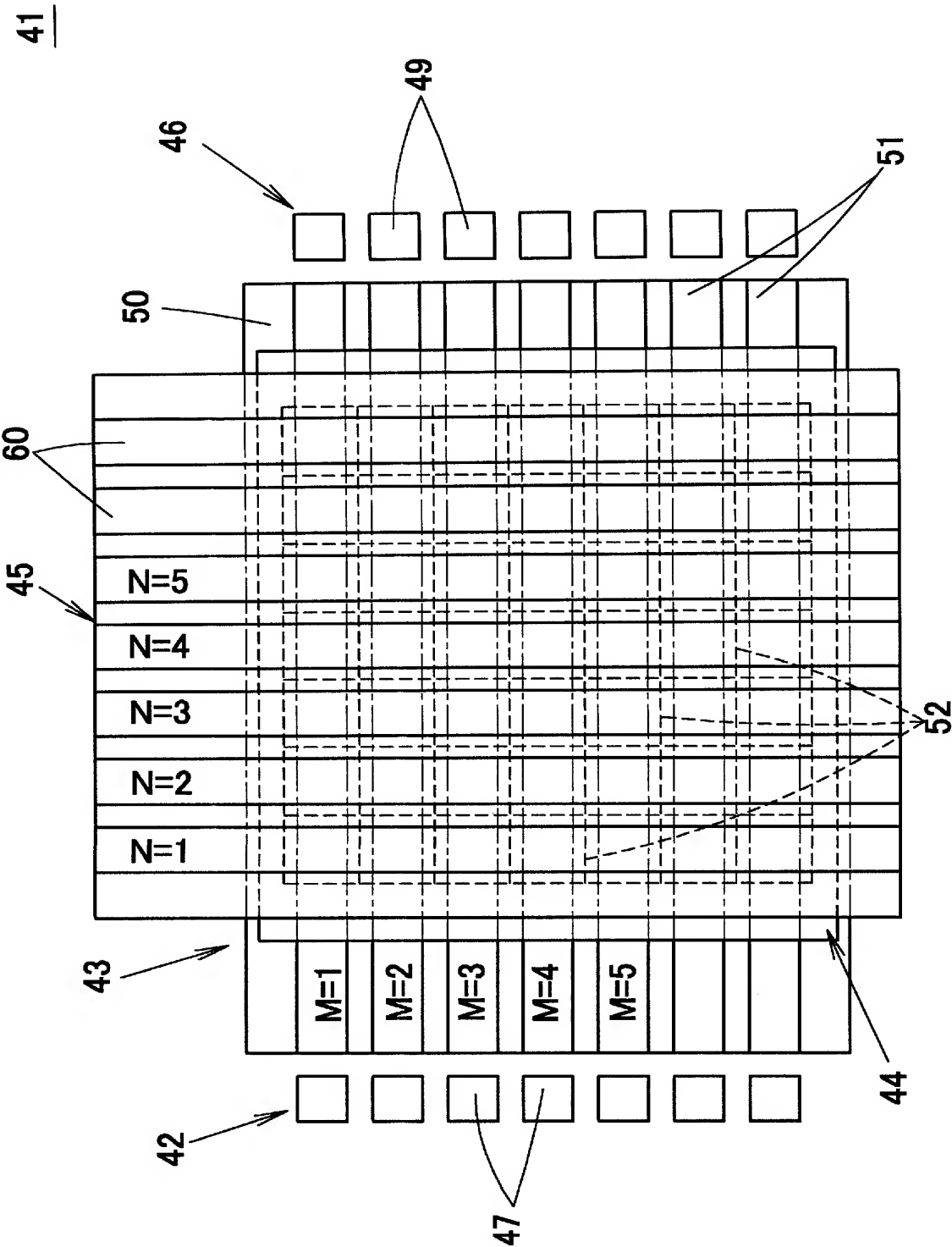
[図3]



[図4]

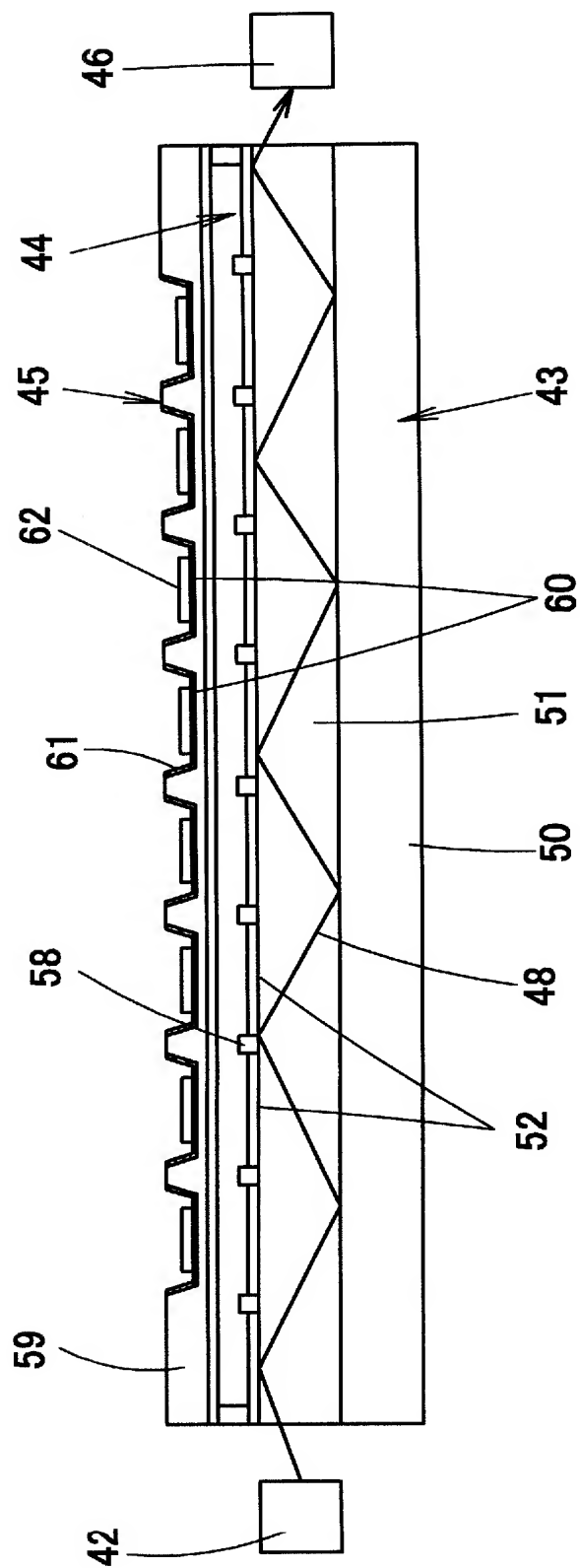


[図5]



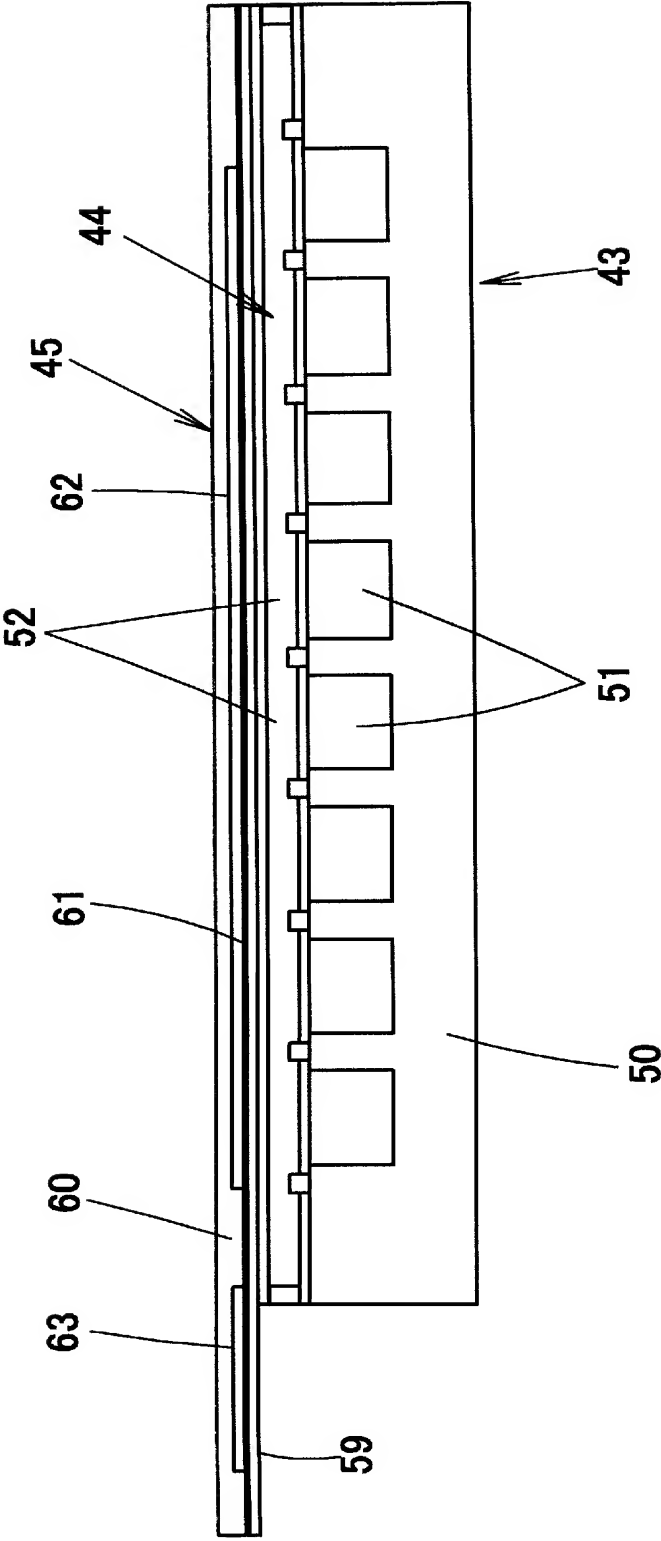
[図6]

41

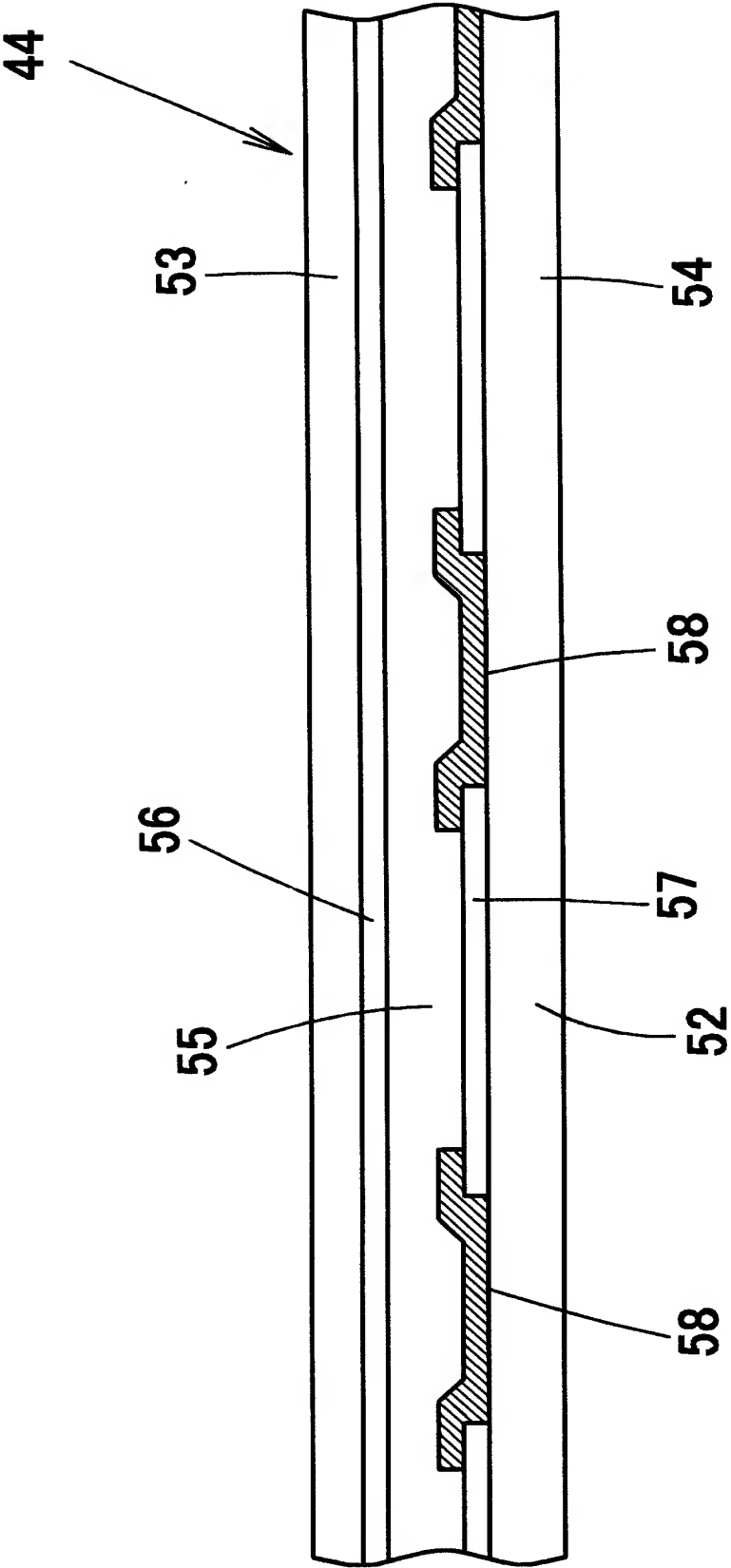


[図7]

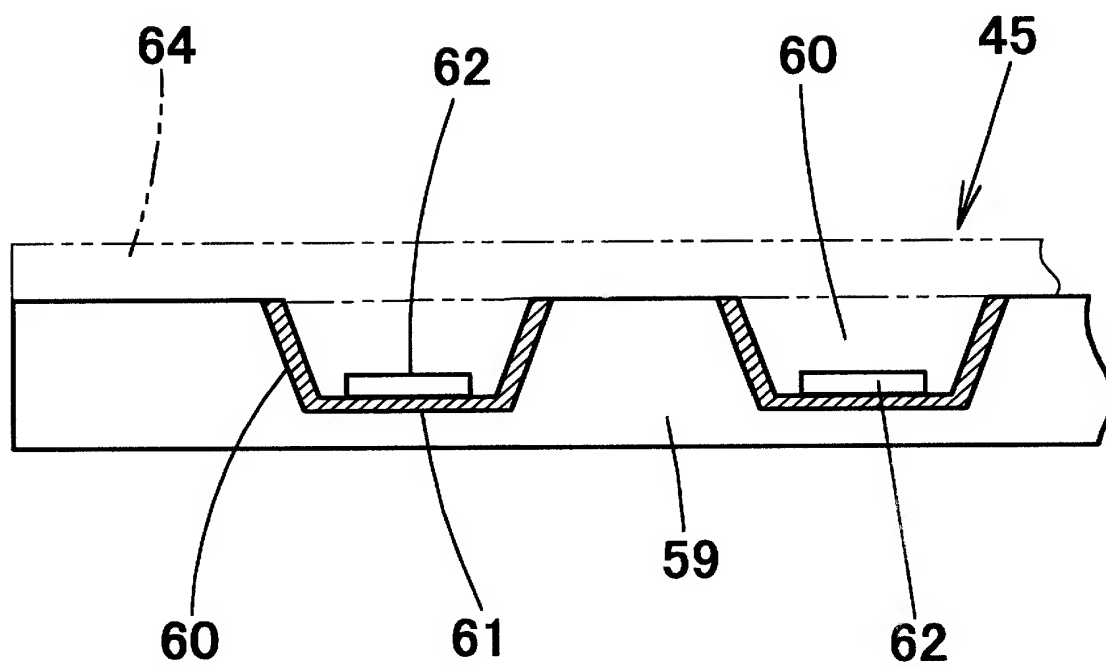
41



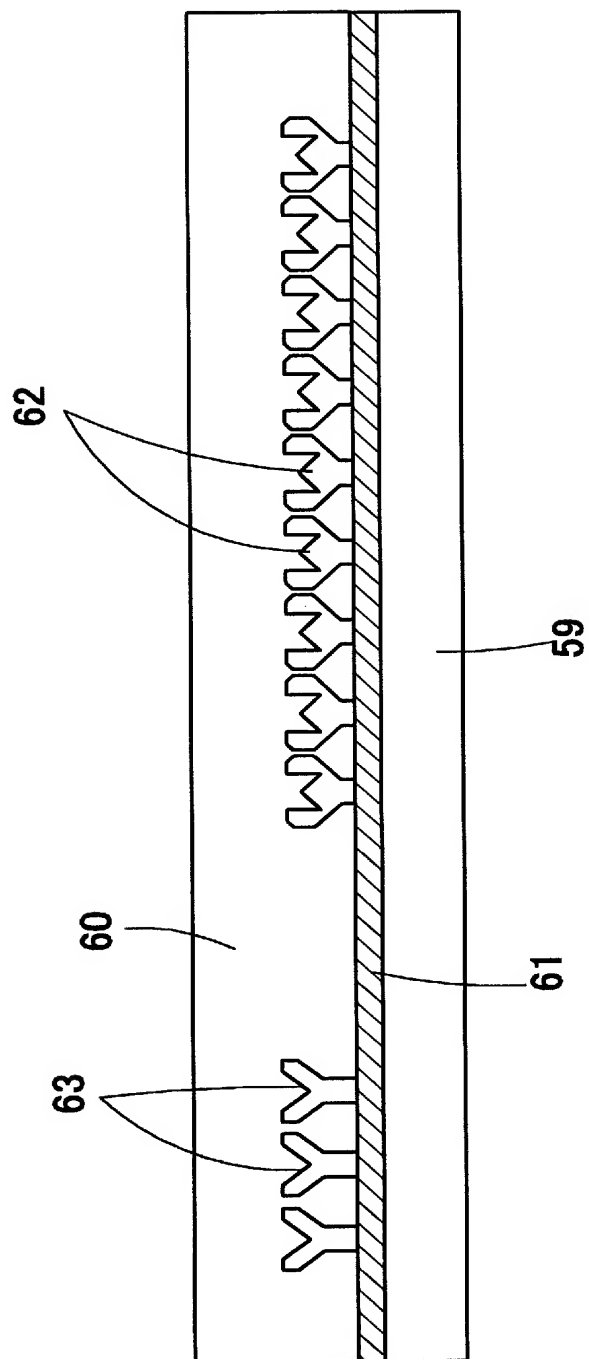
[図8]



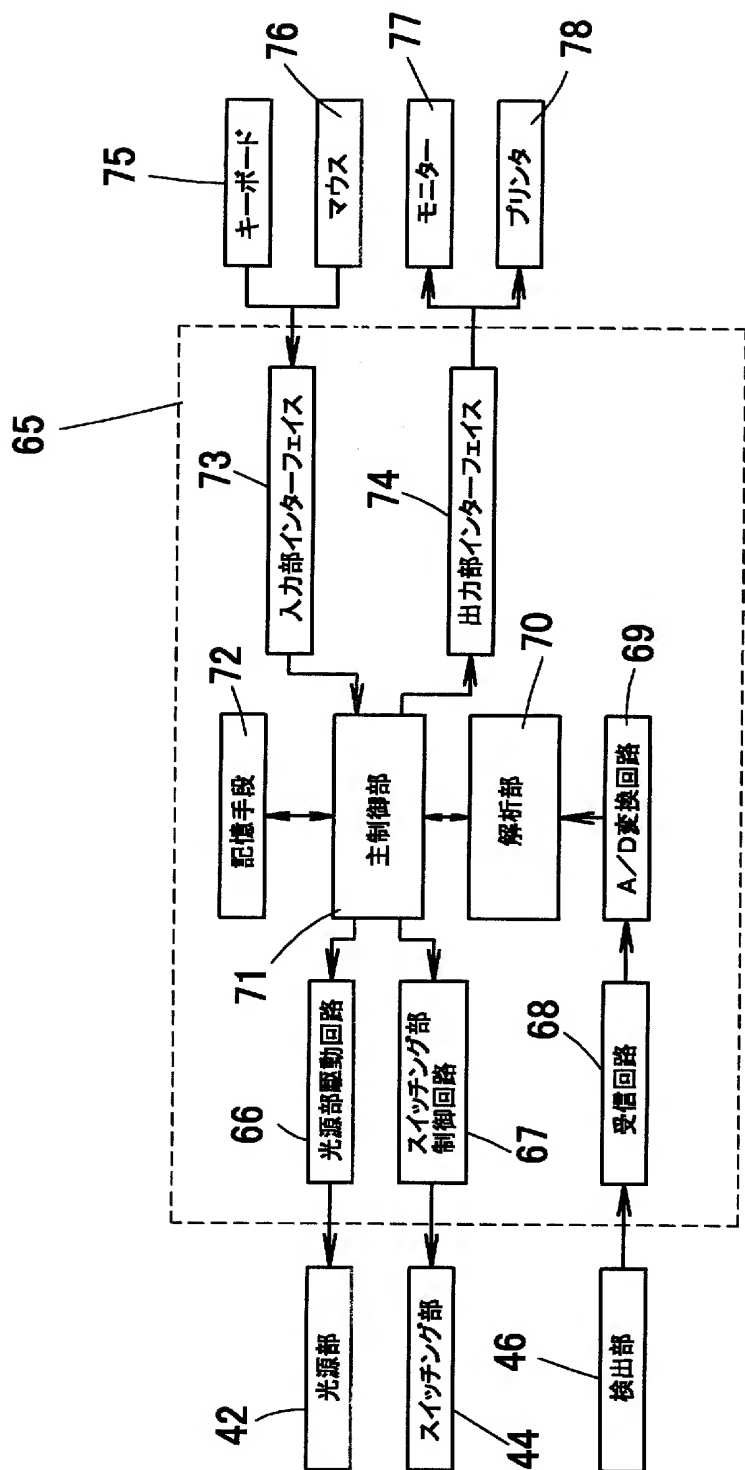
[図9]



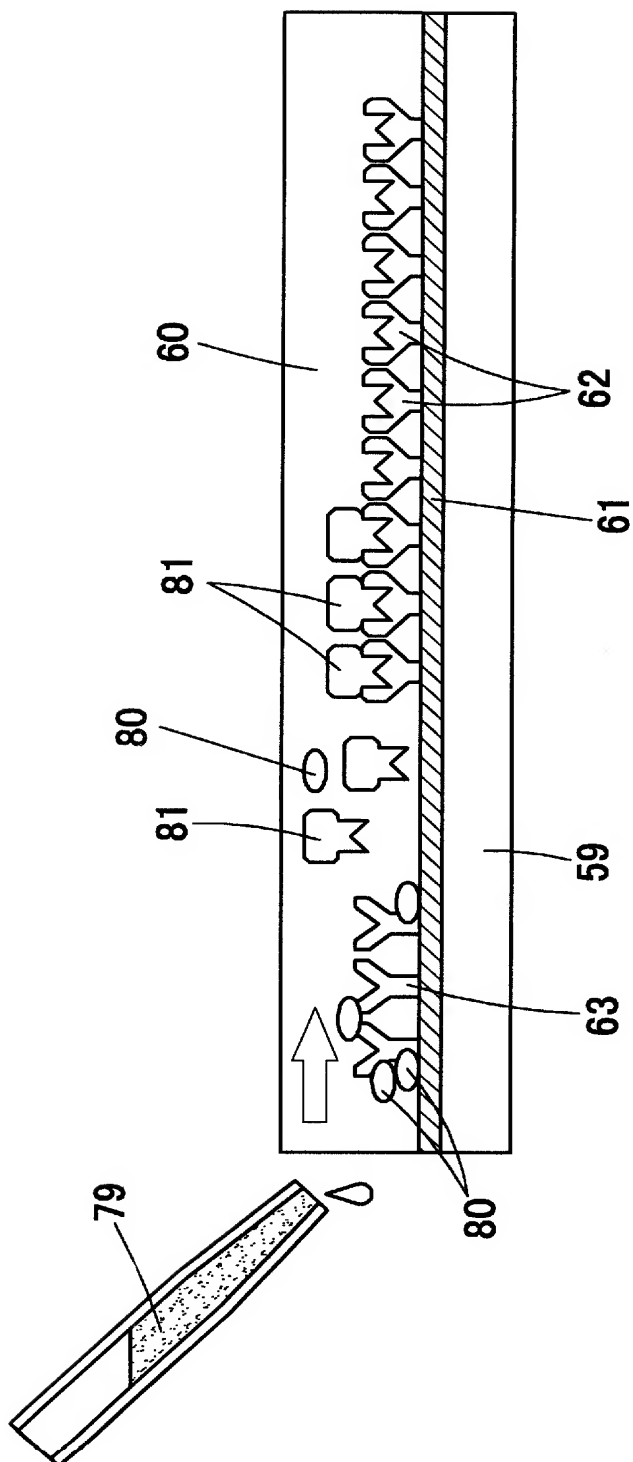
[図10]



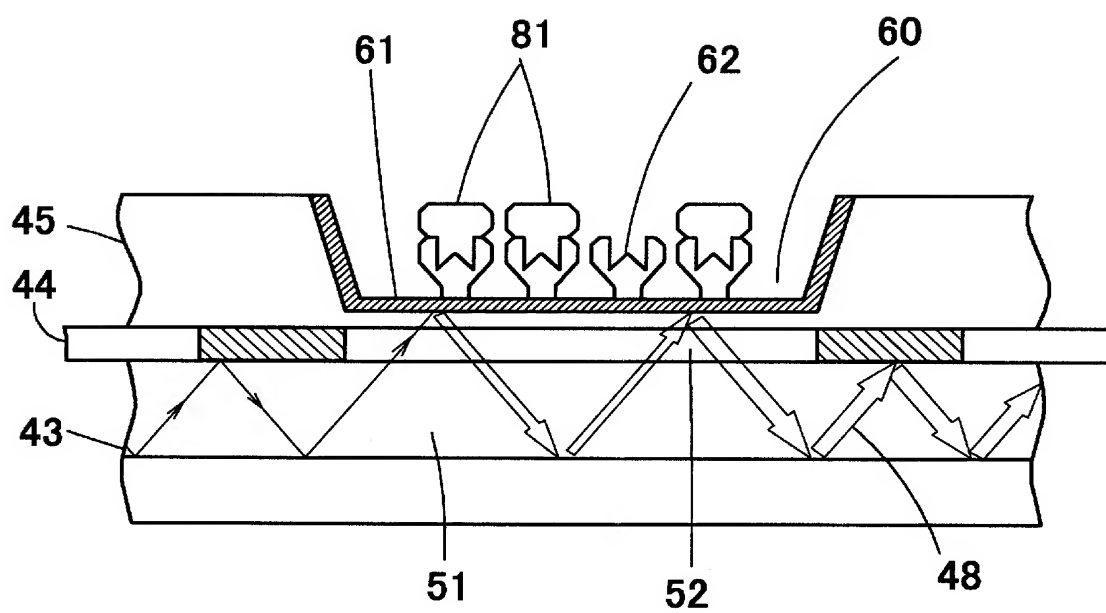
[図11]



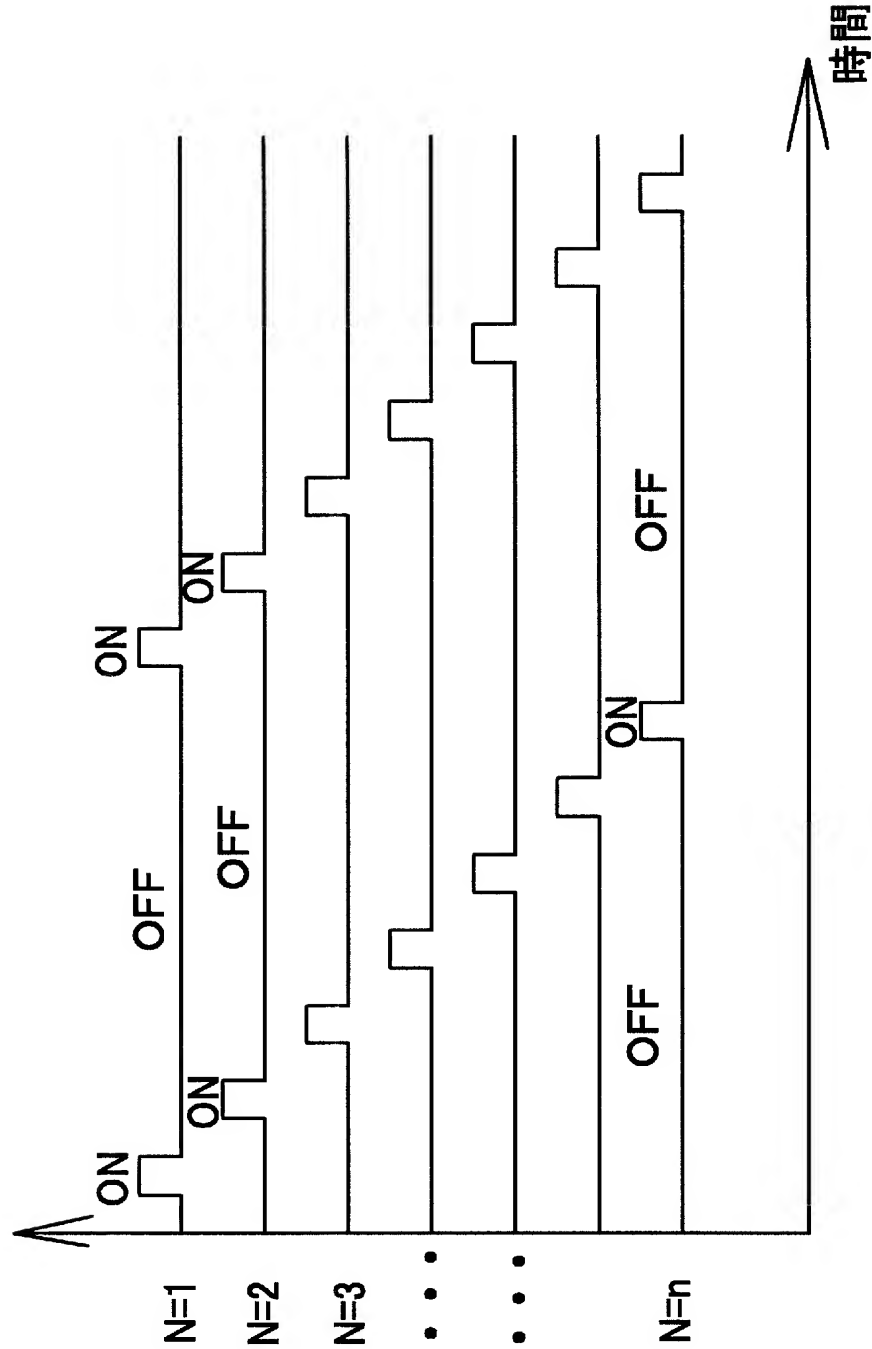
[図12]



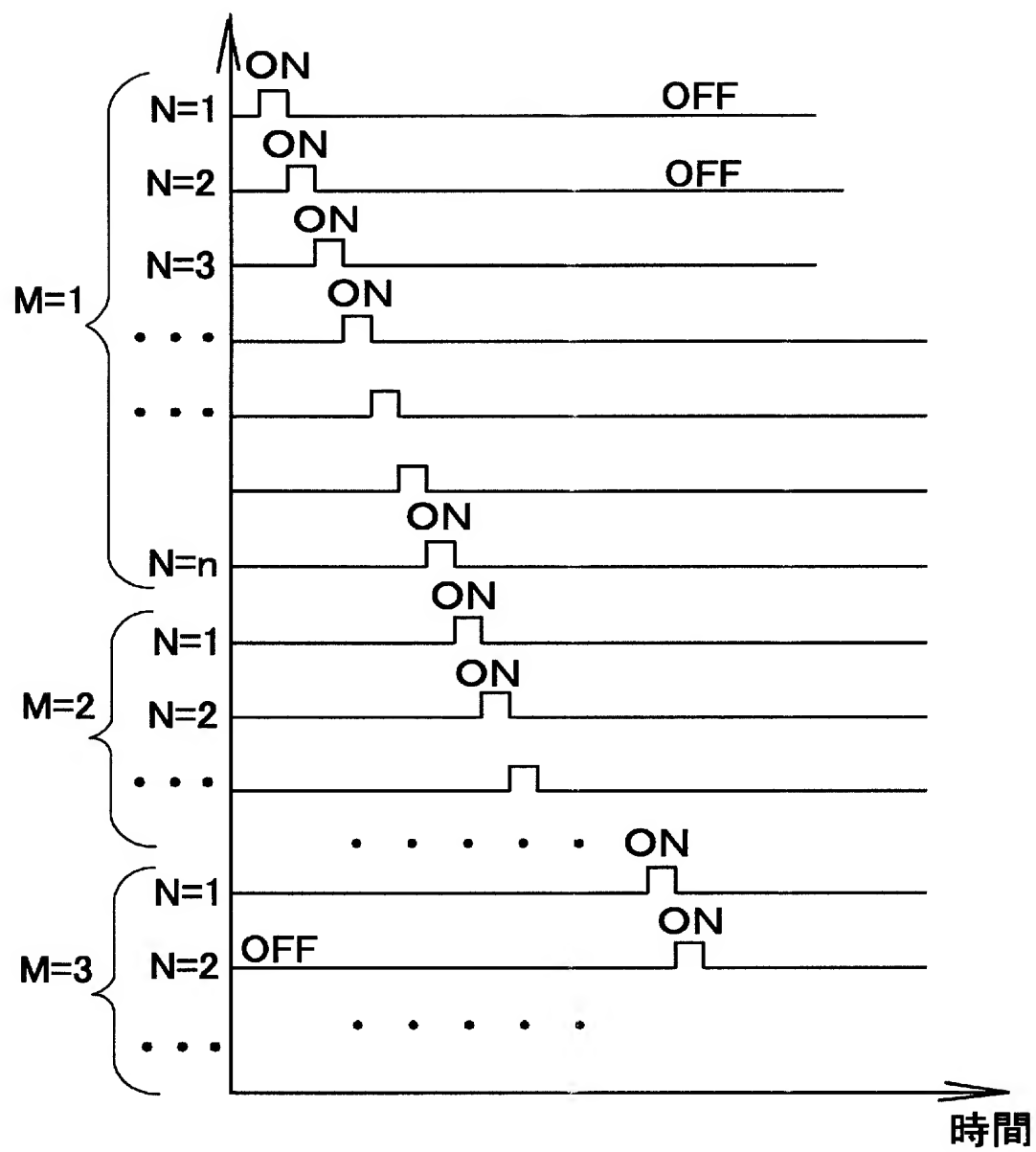
[図15]



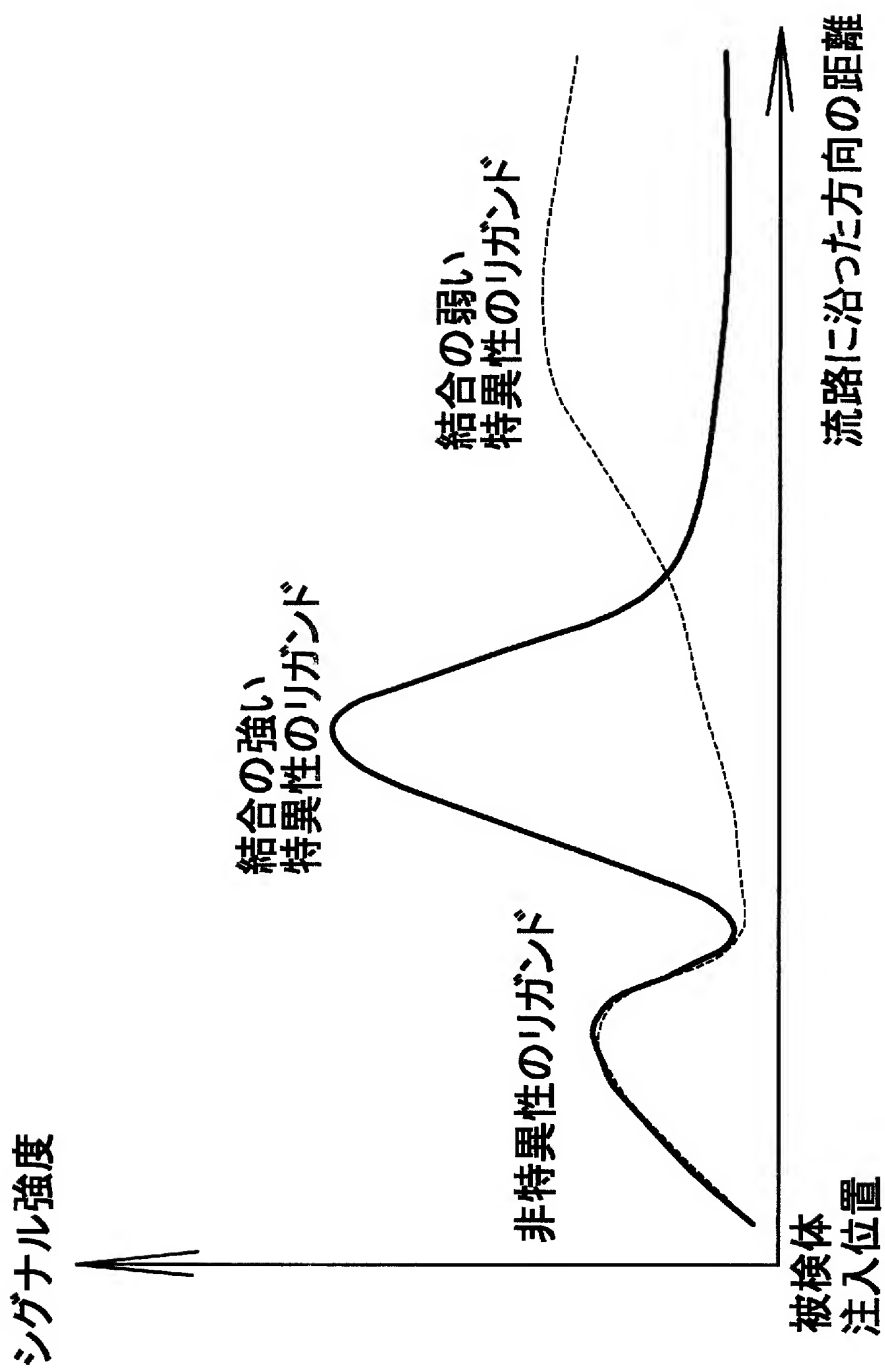
[図16]



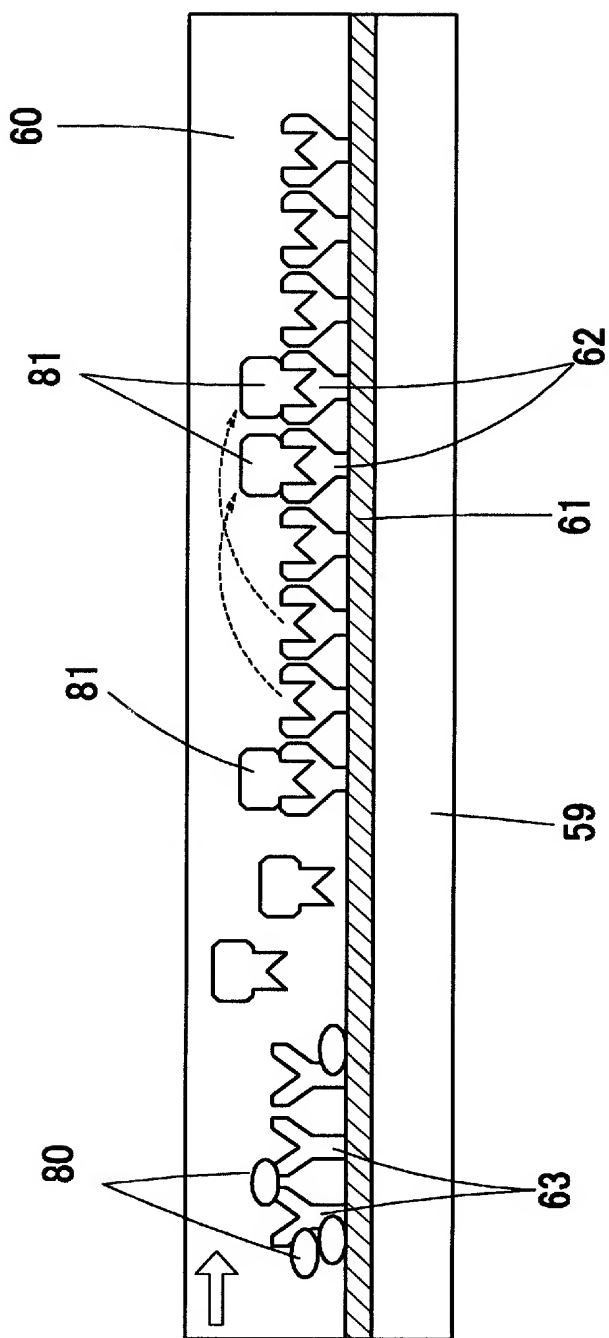
[図17]



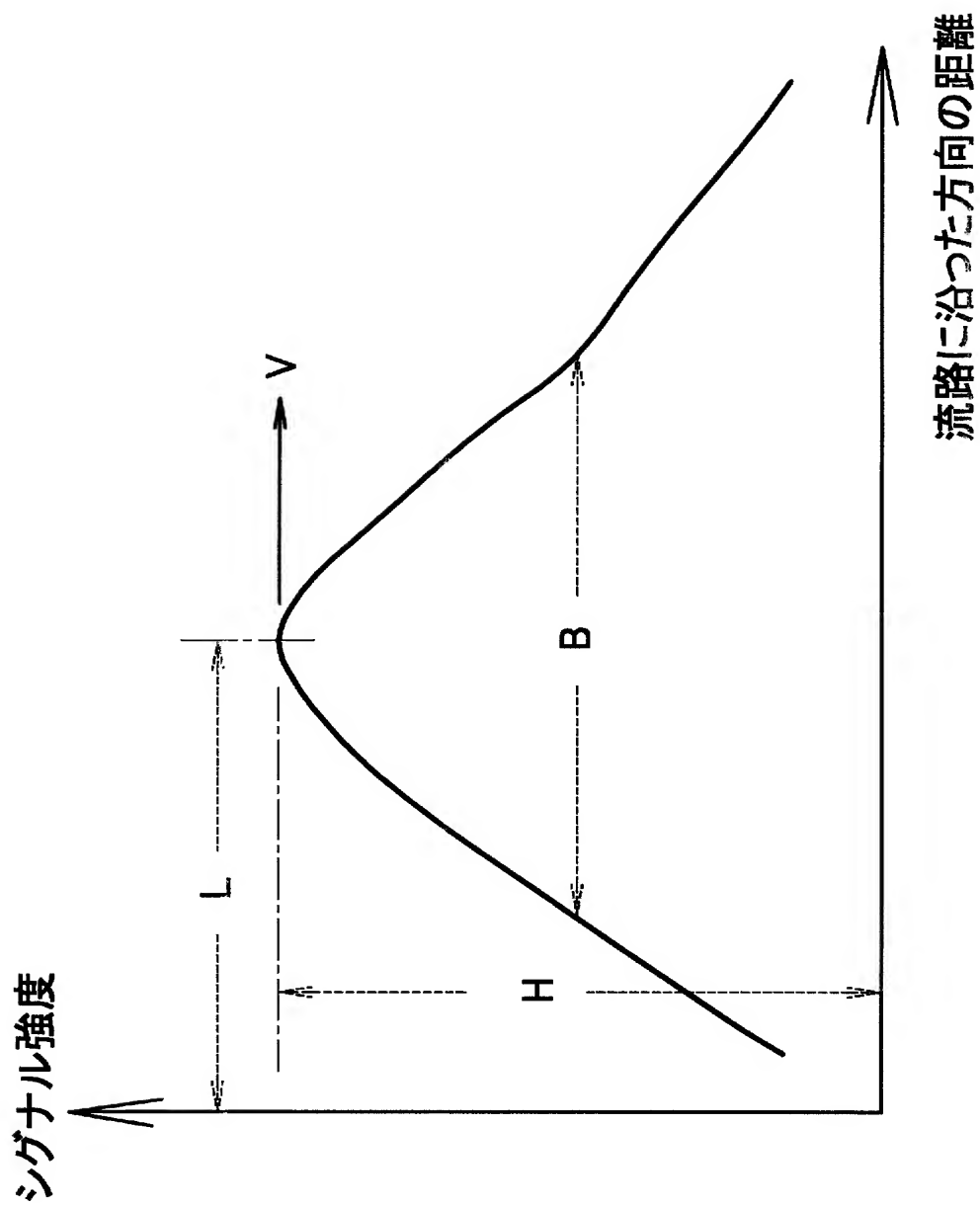
[図18]



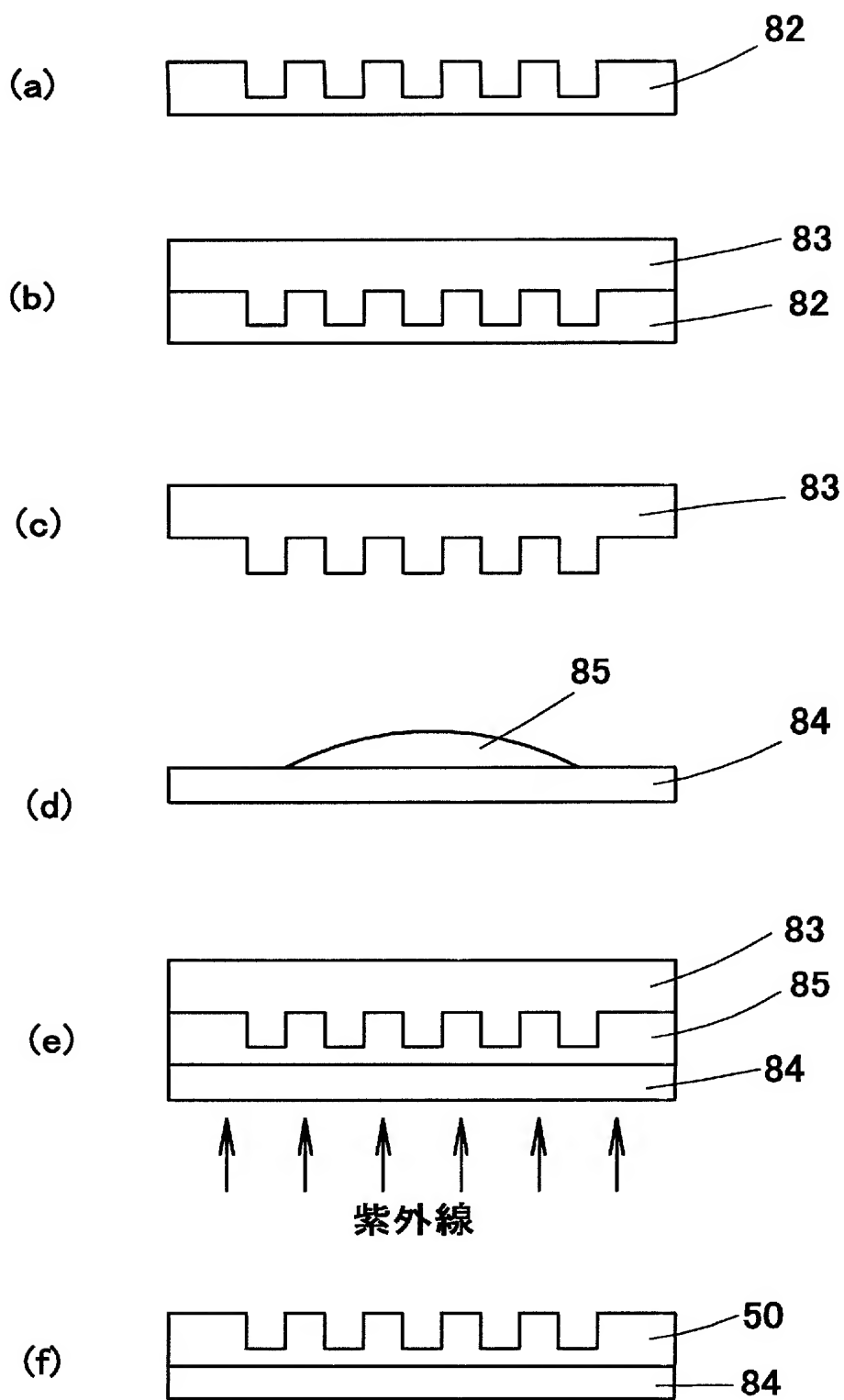
[図19]



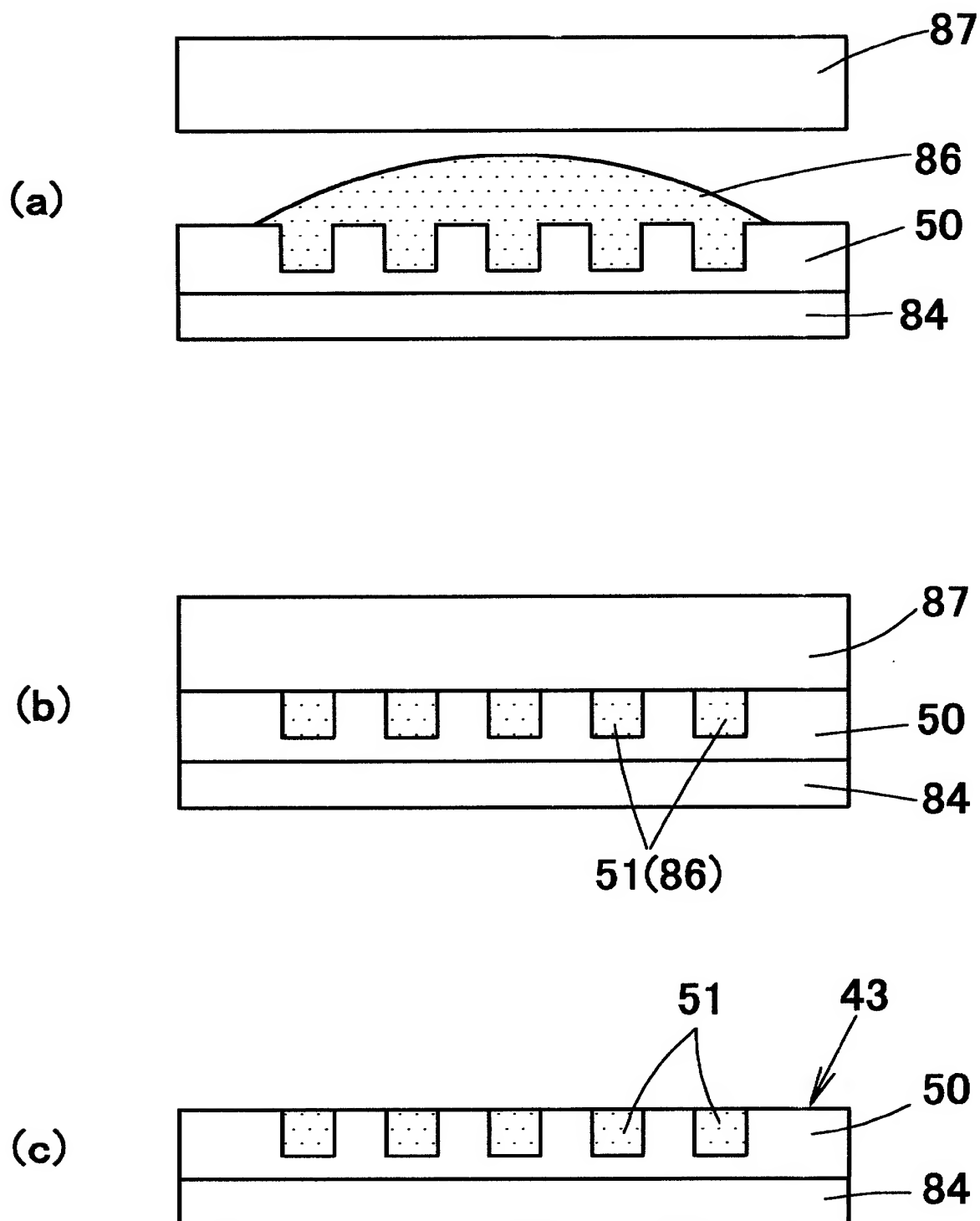
[図20]



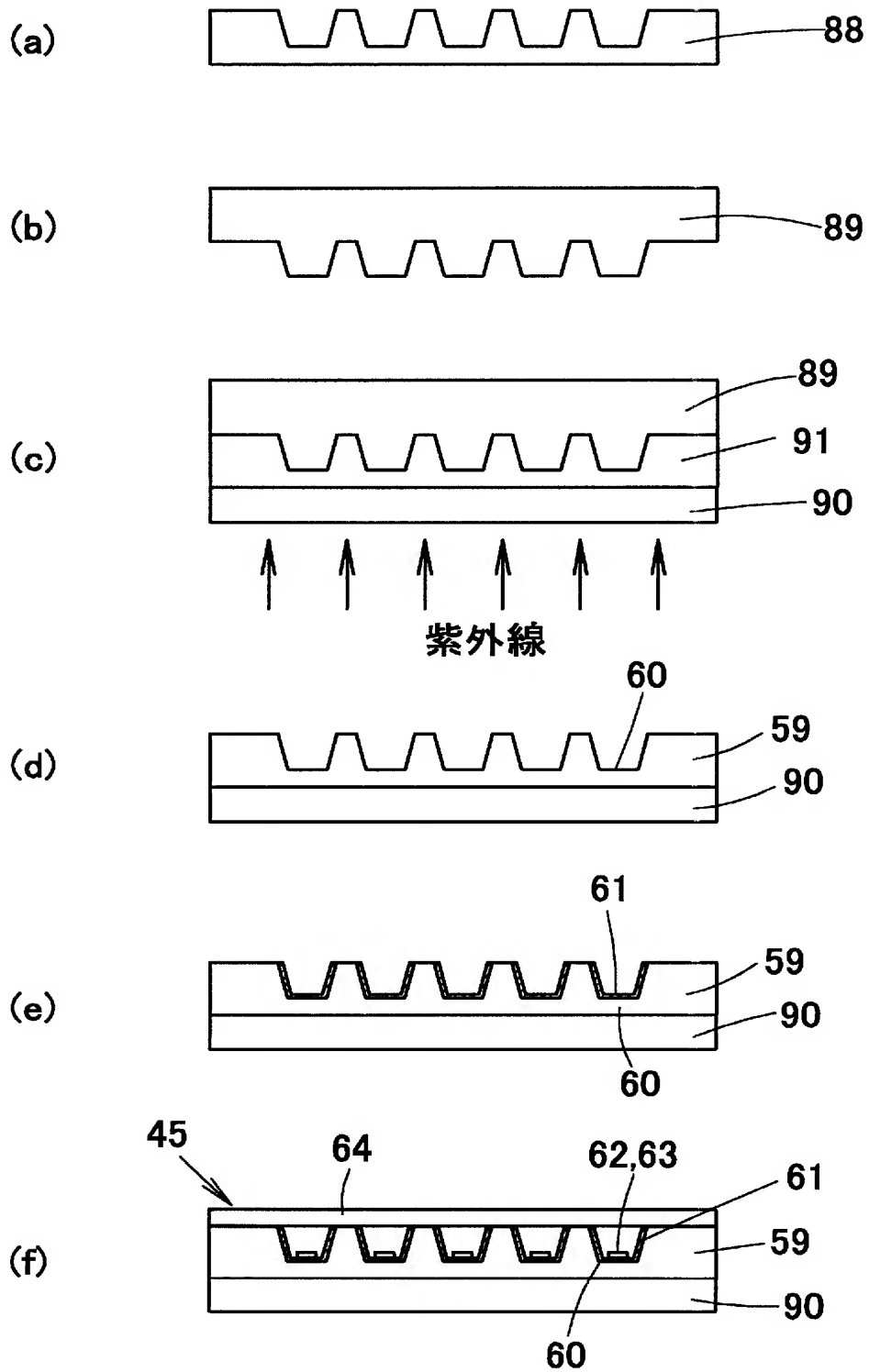
[図21]



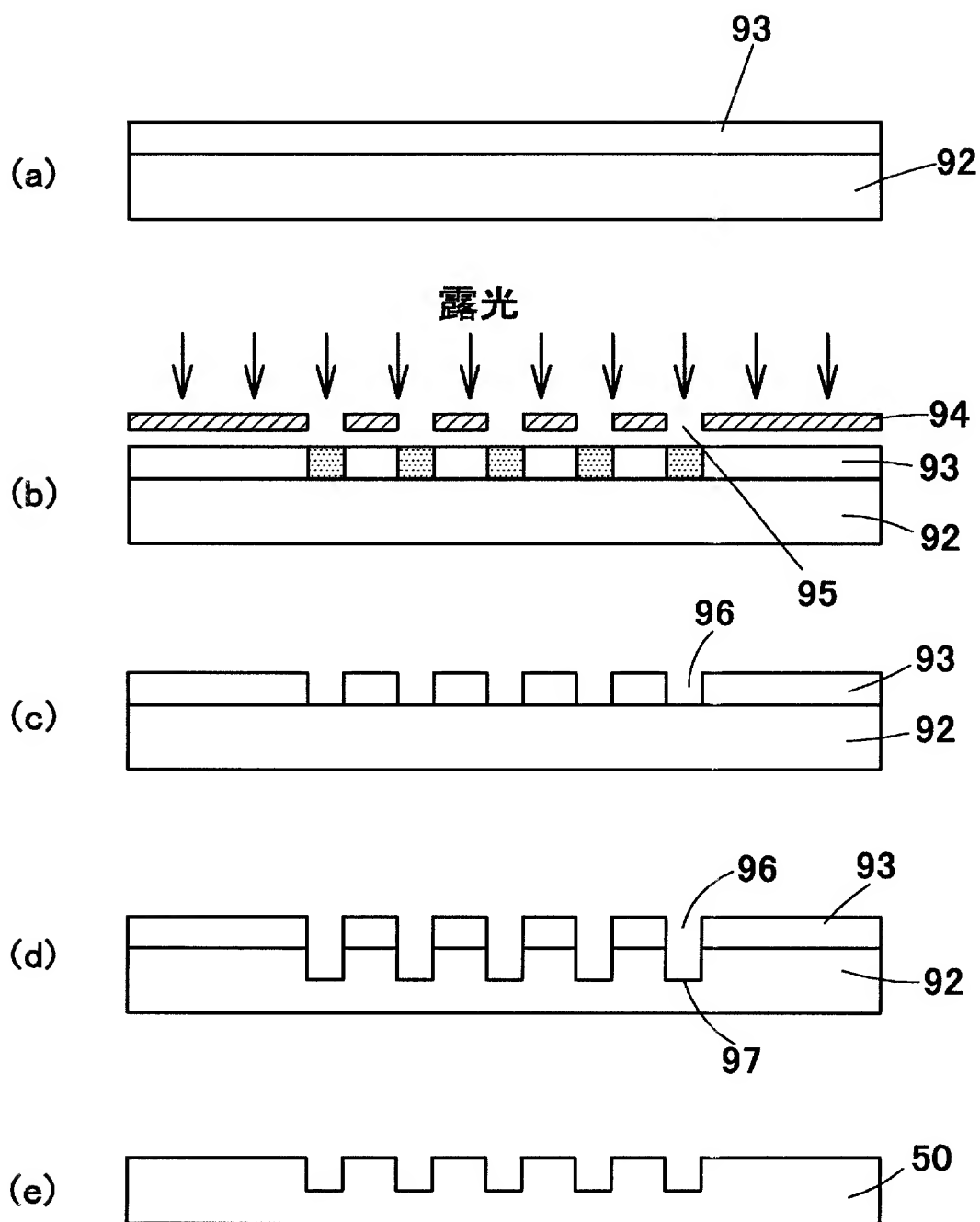
[図22]



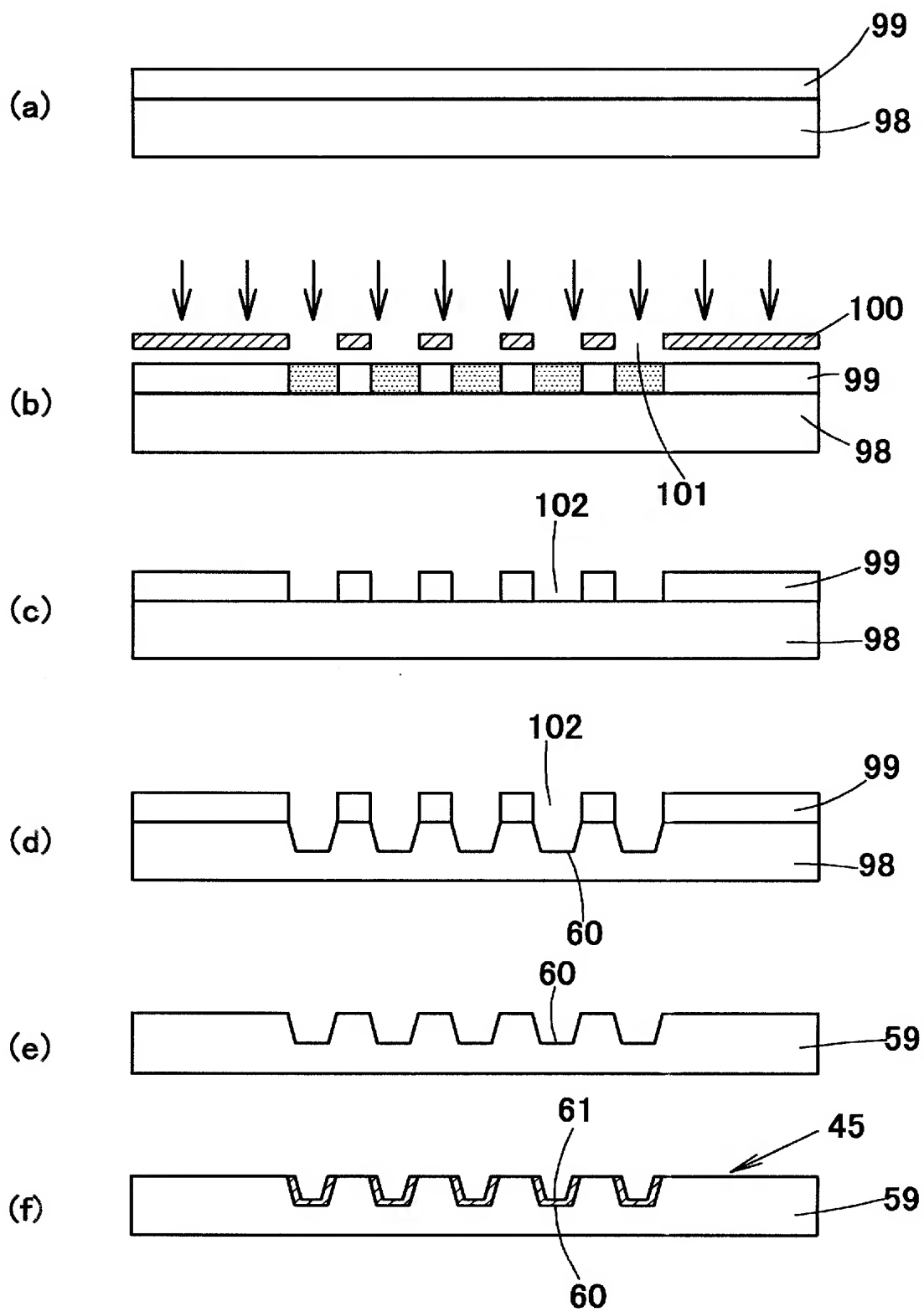
[図23]



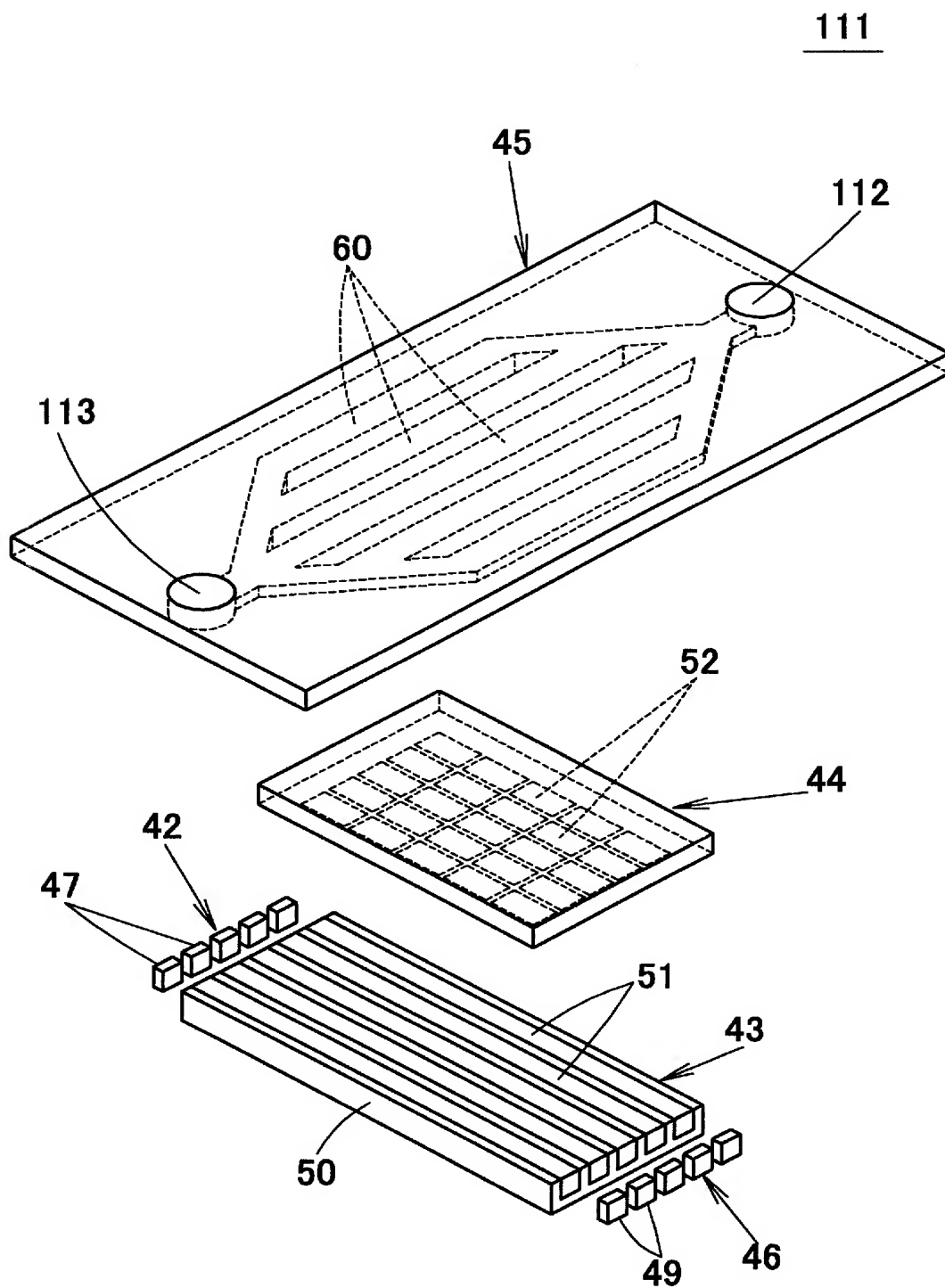
[図24]



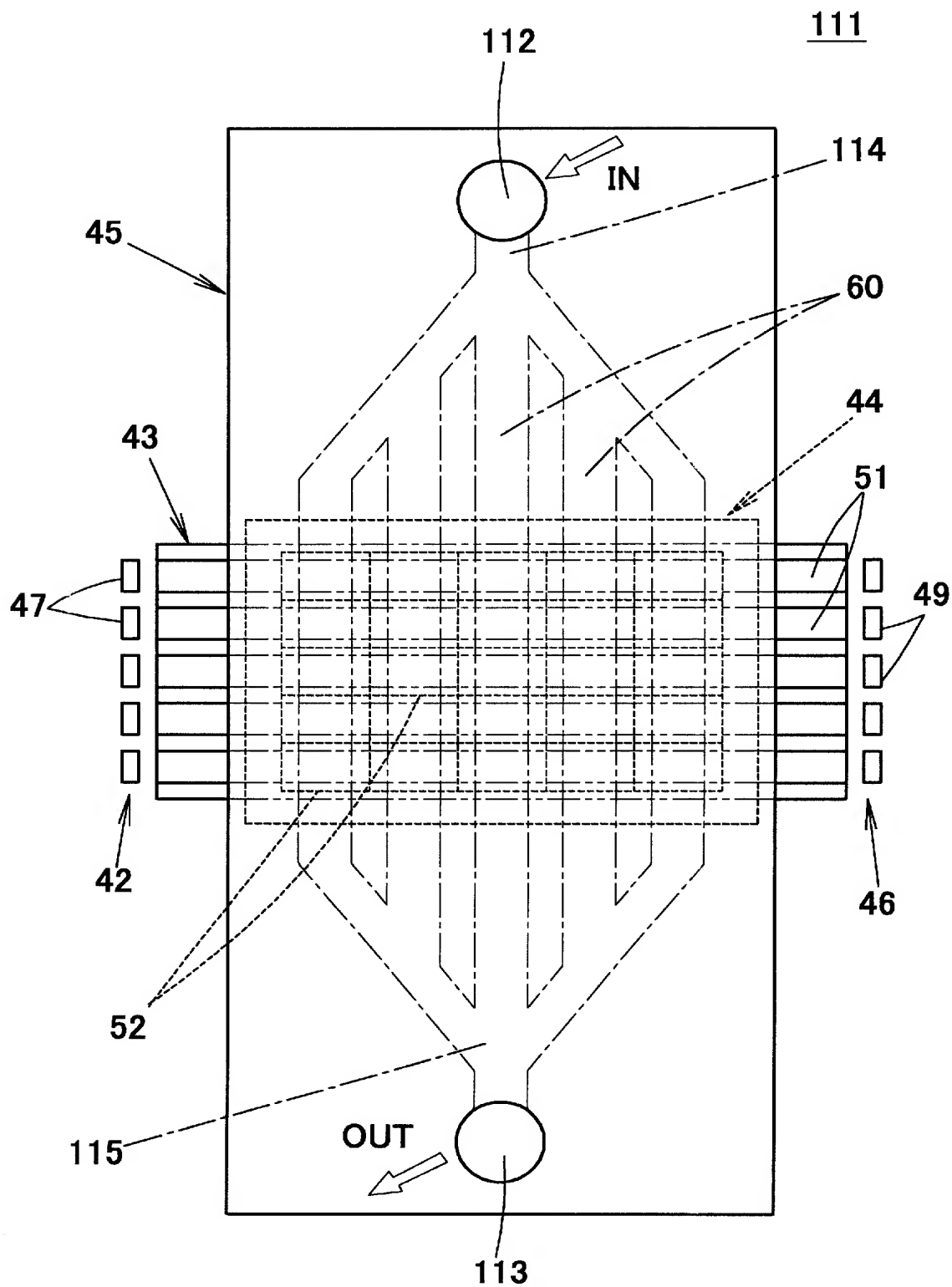
[図25]



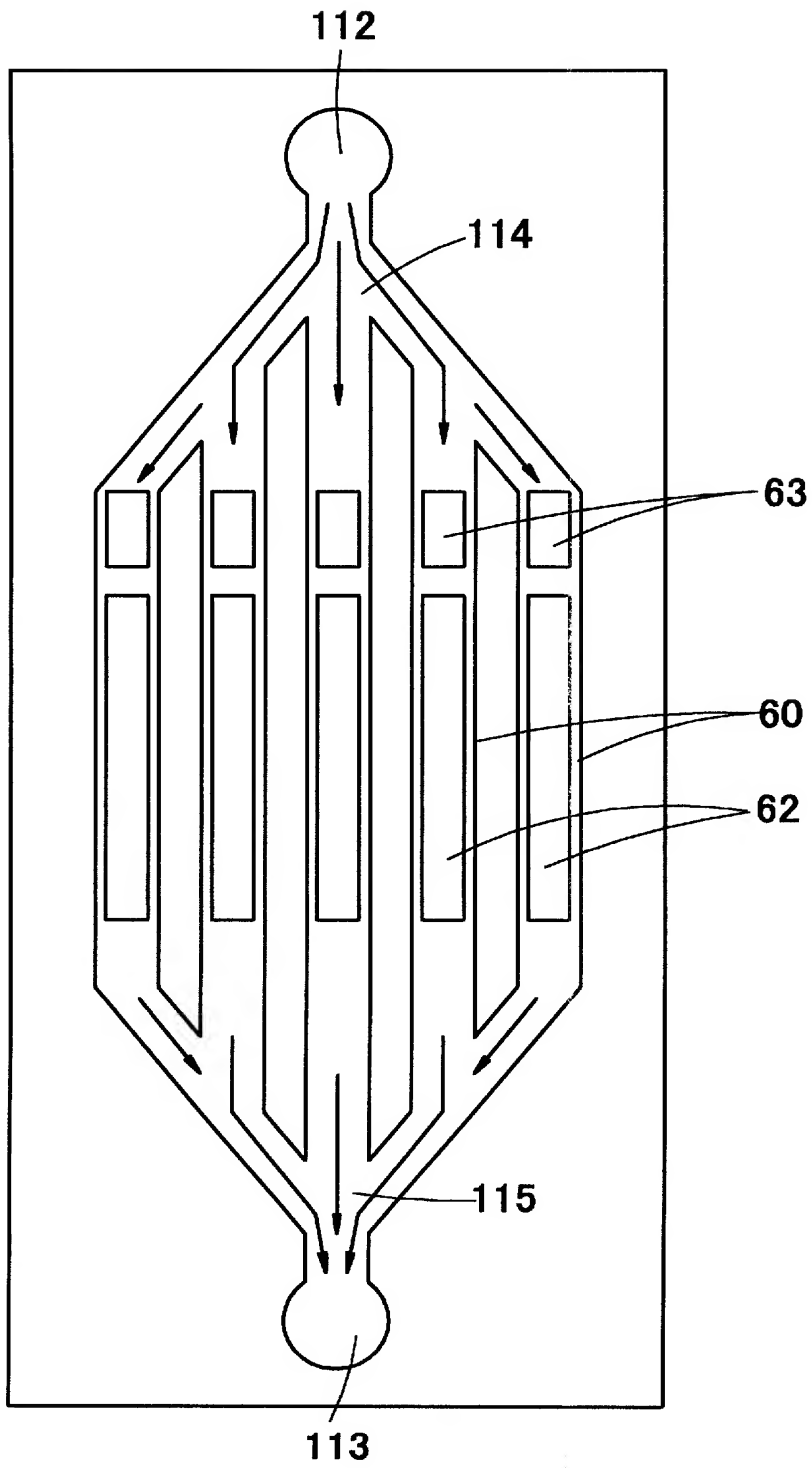
[図26]



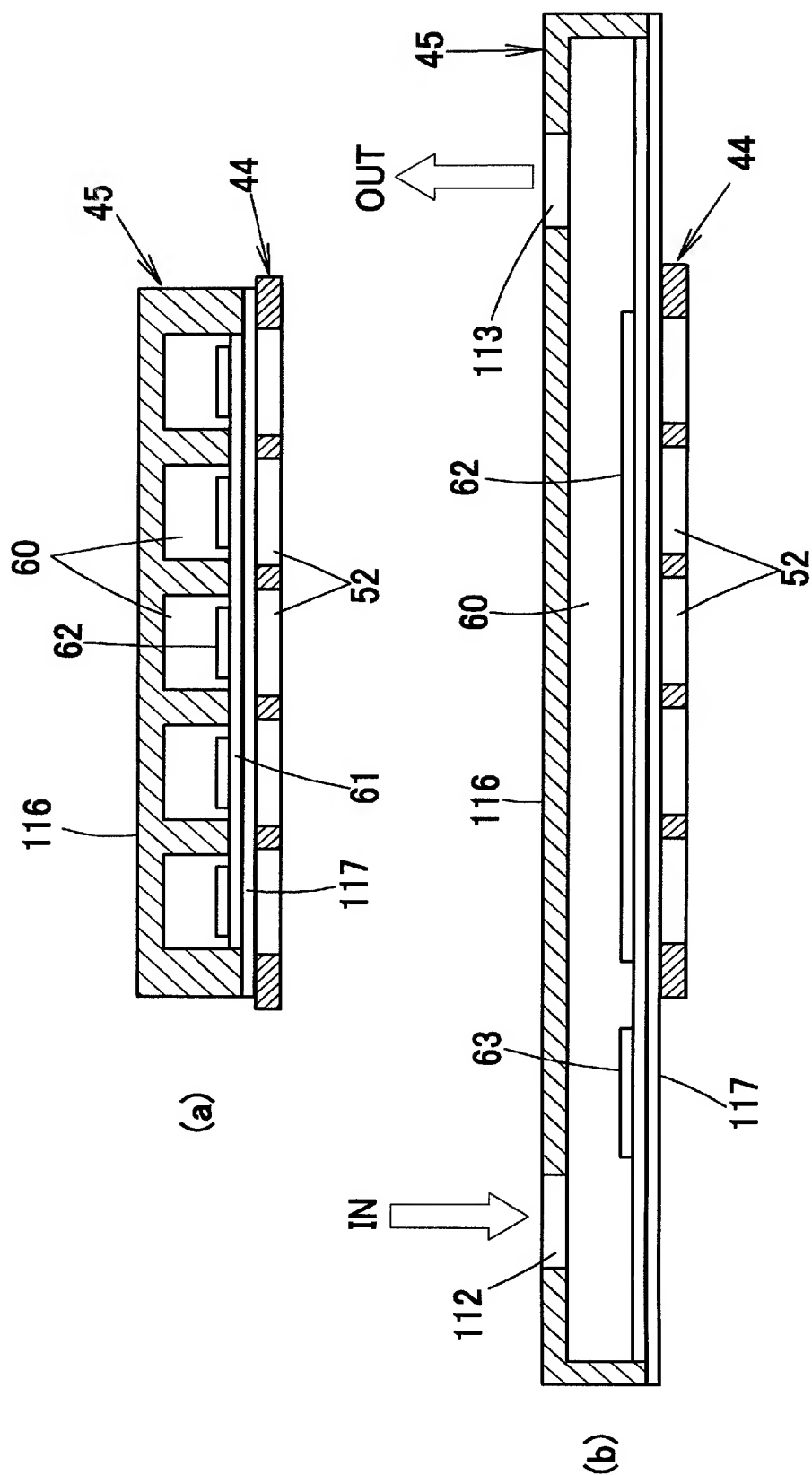
[図27]



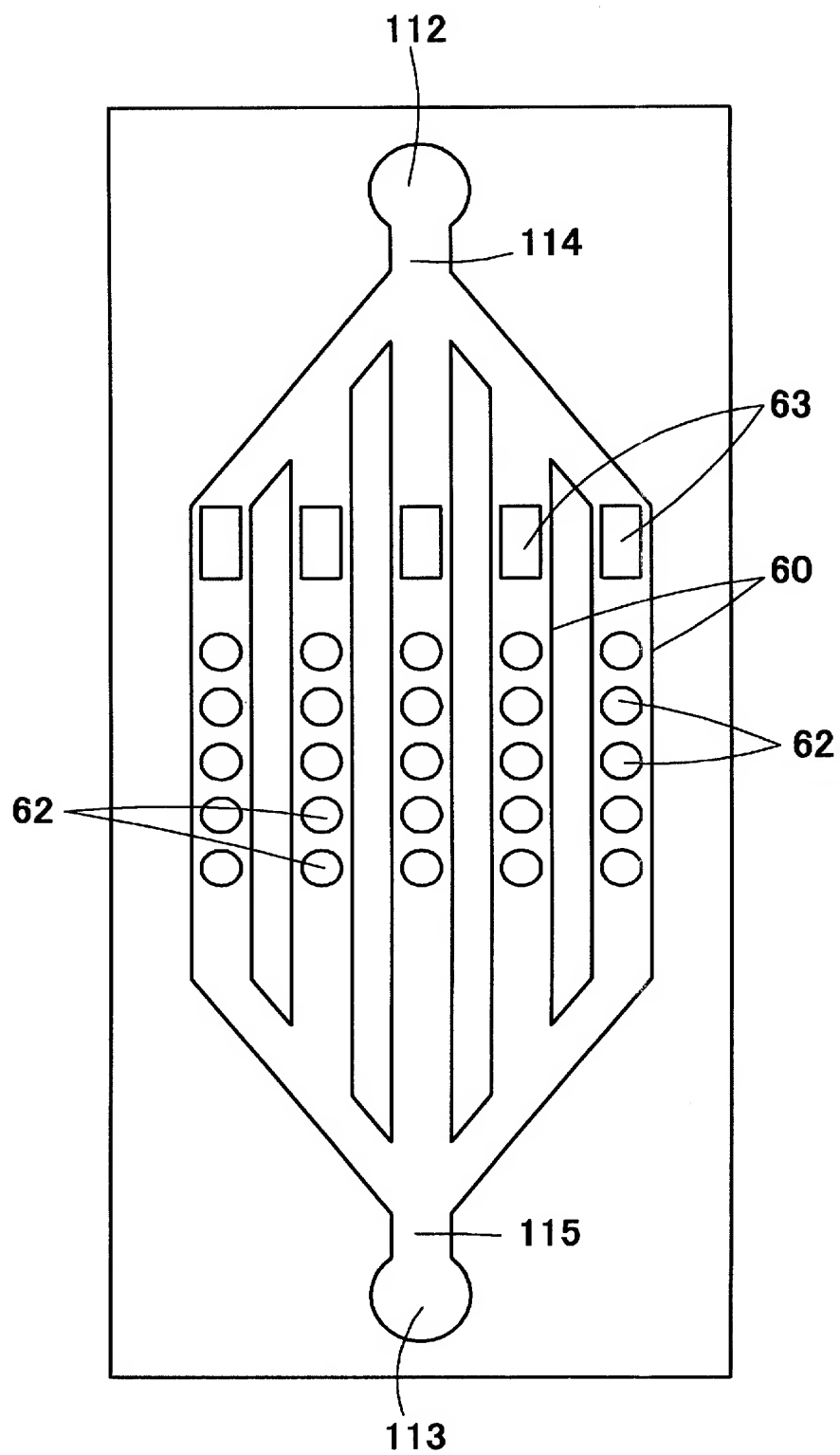
[図28]



[図29]

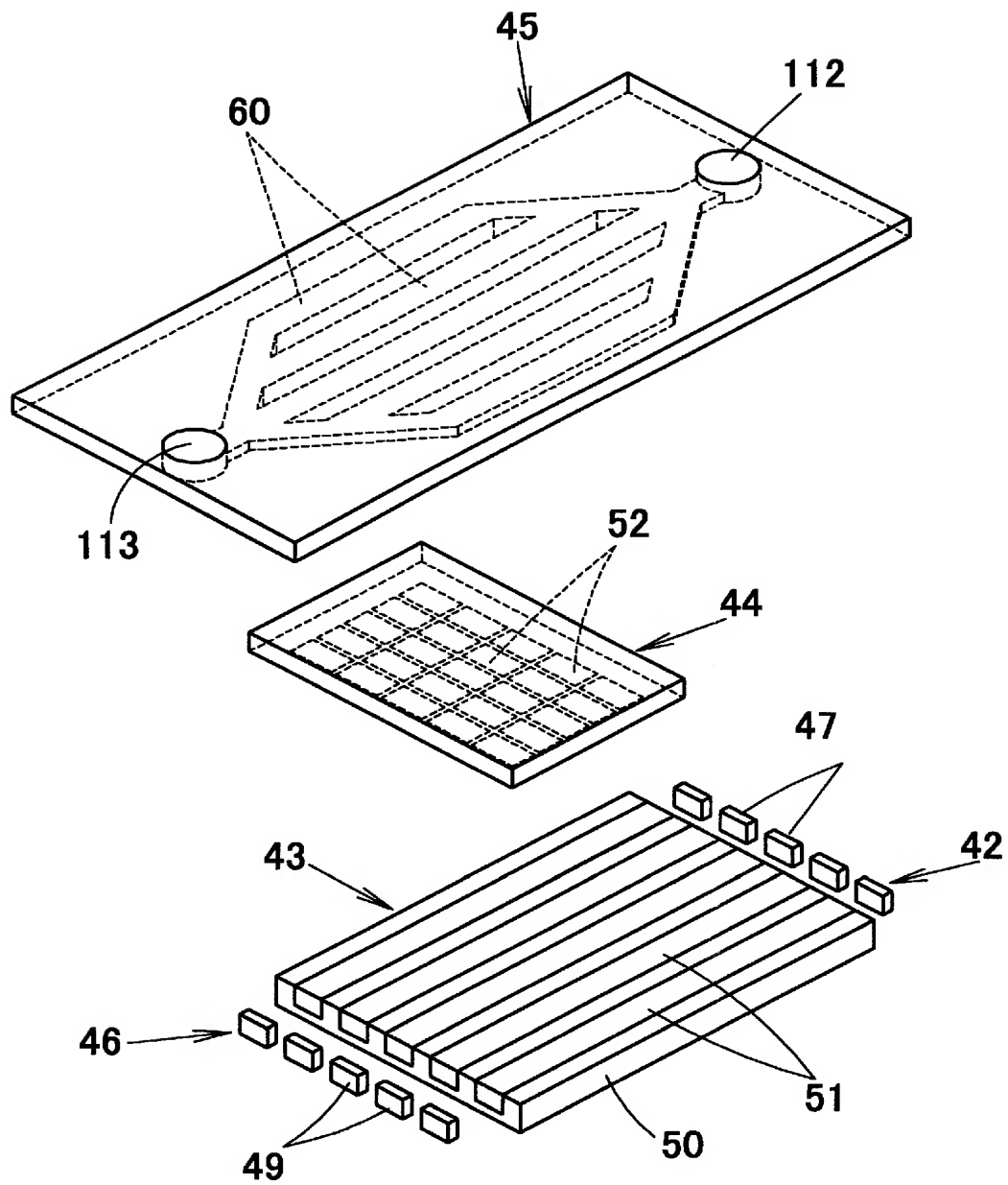


[図30]



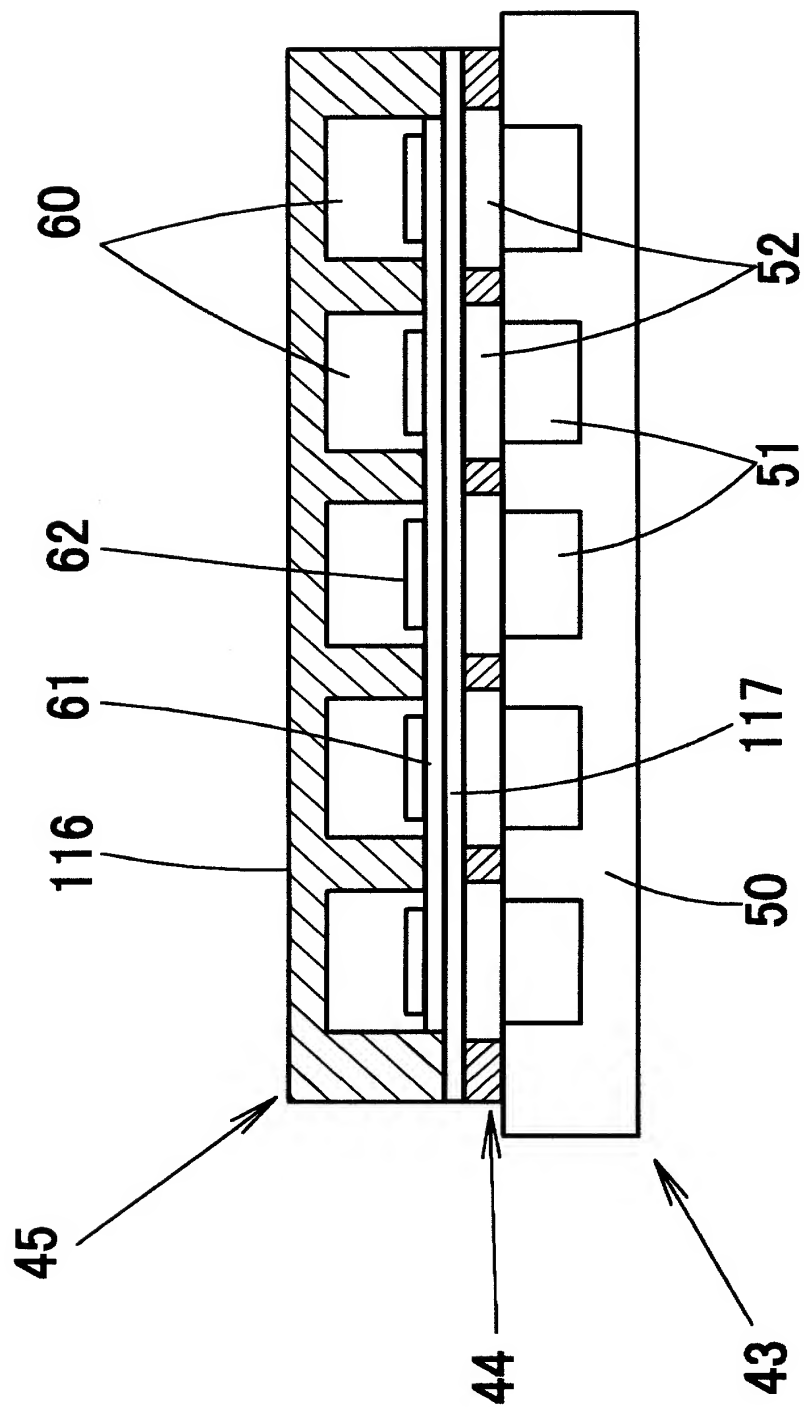
[図31]

121



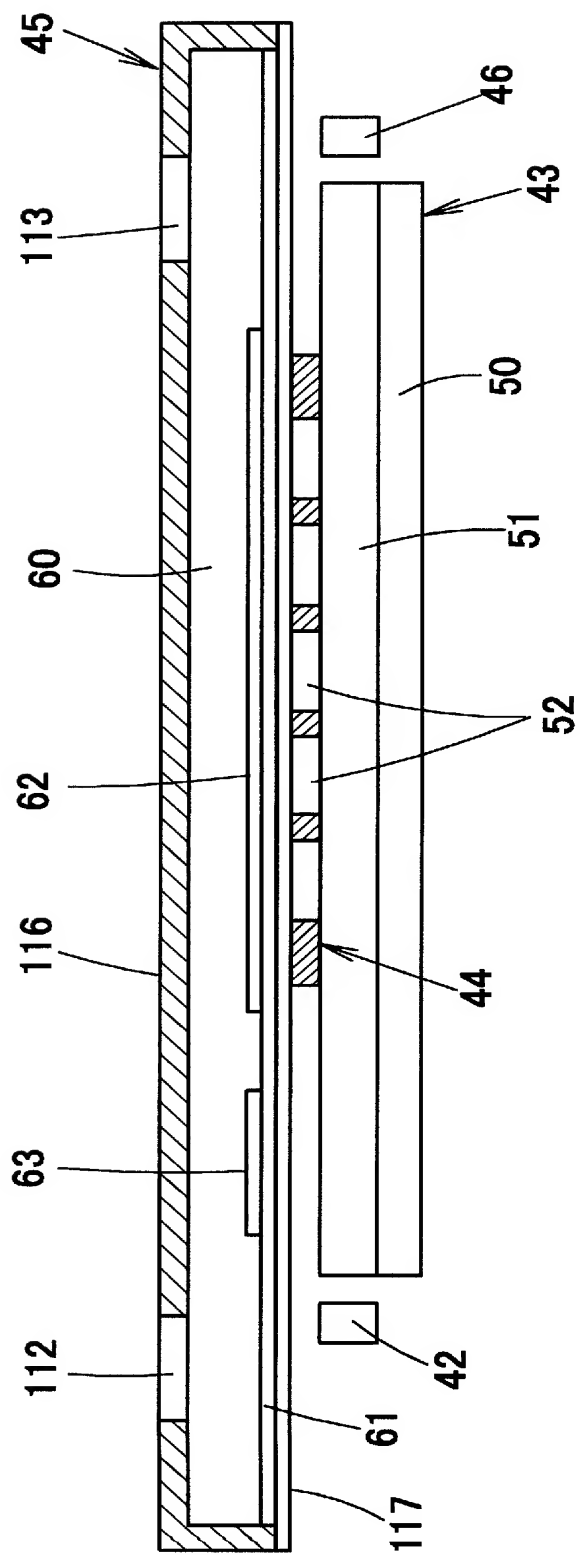
[図32]

121

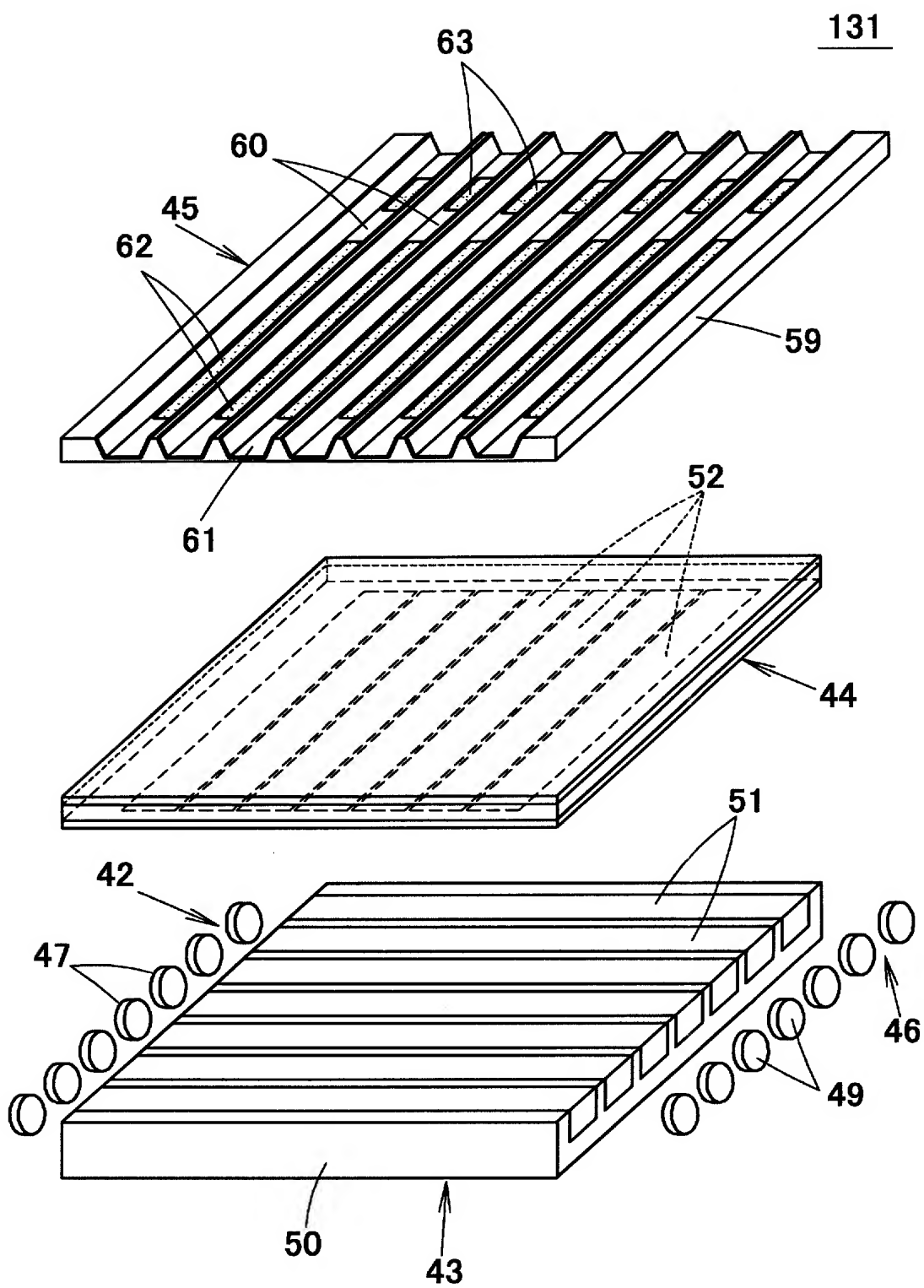


[図33]

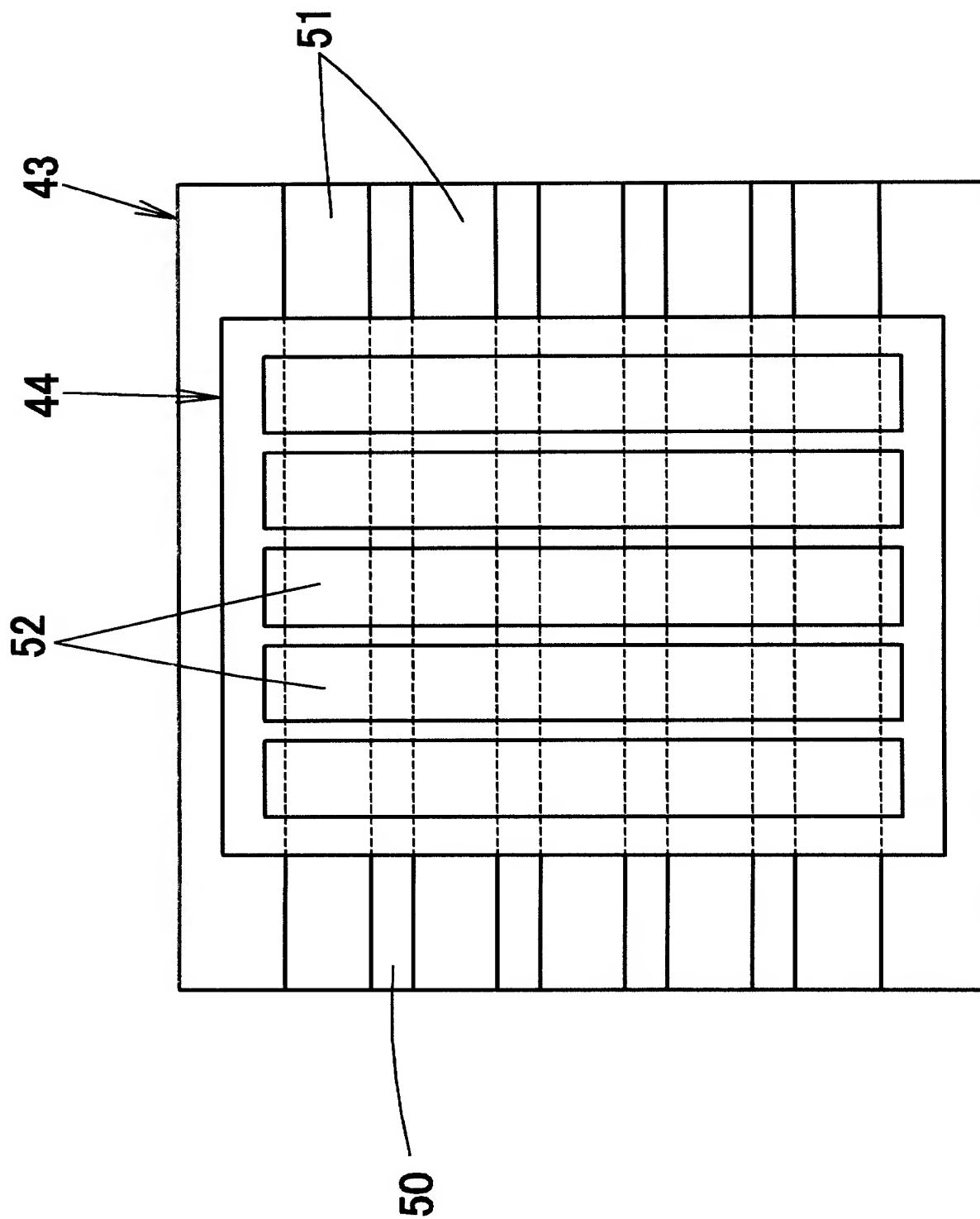
121



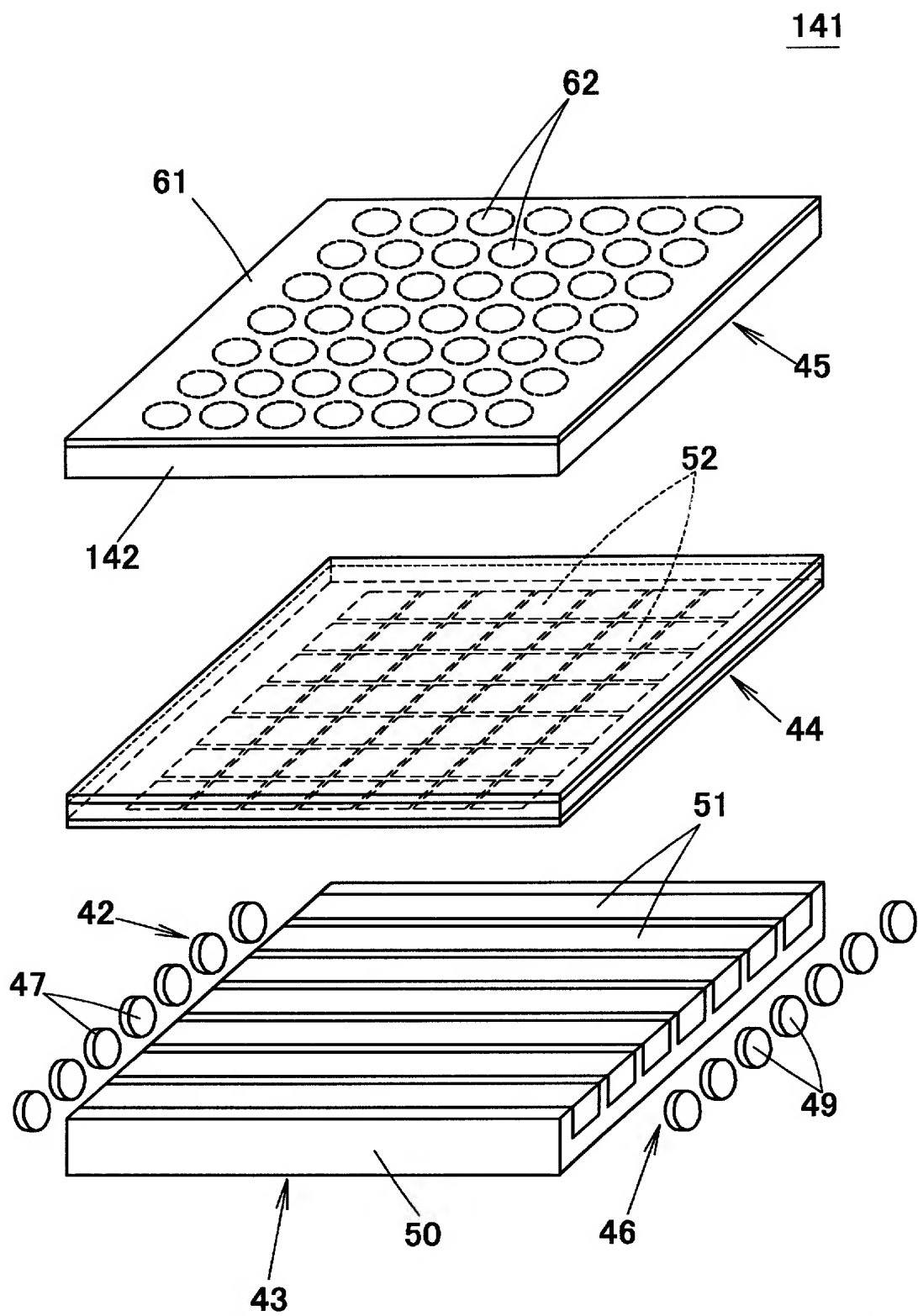
[図34]



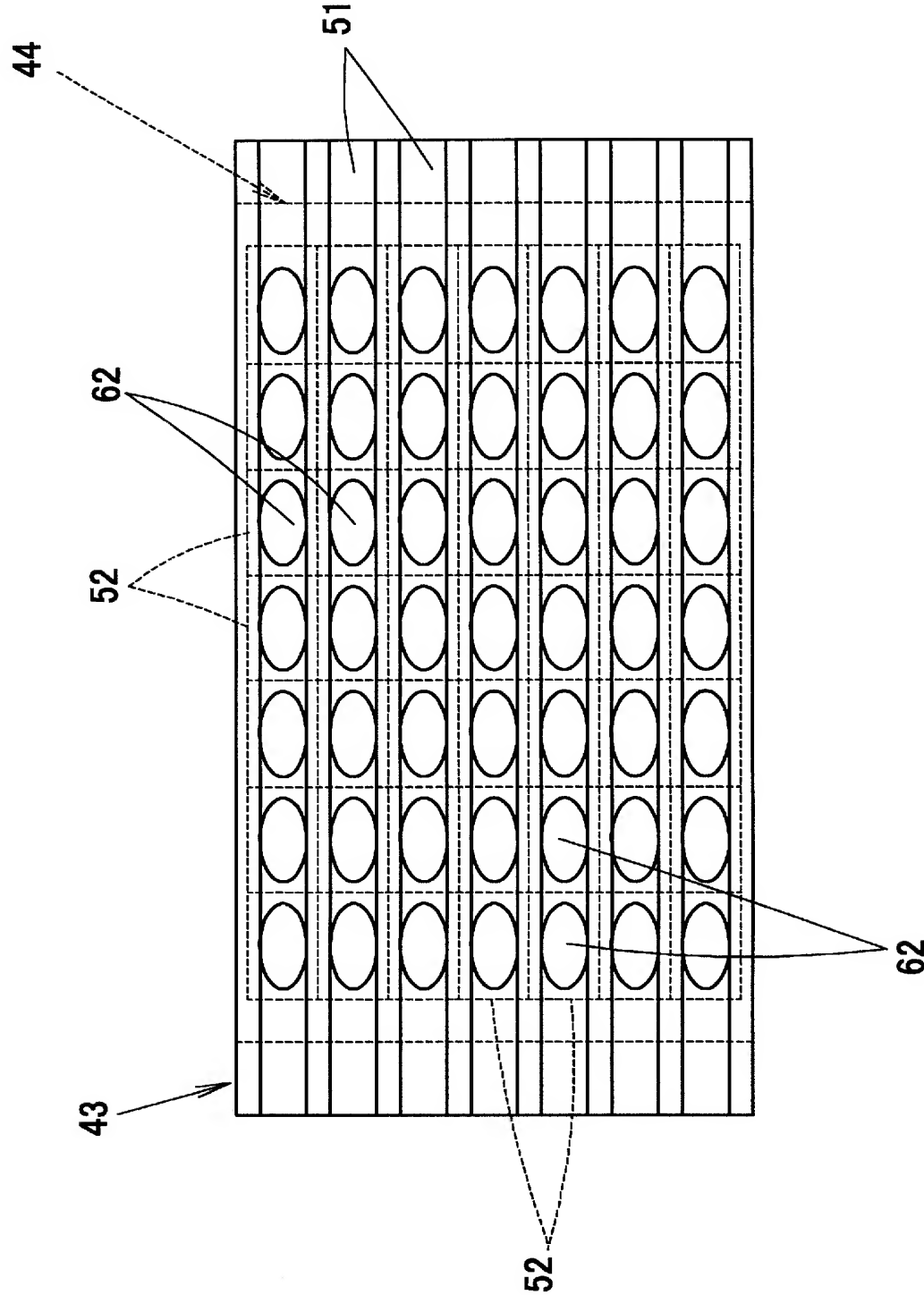
[図35]



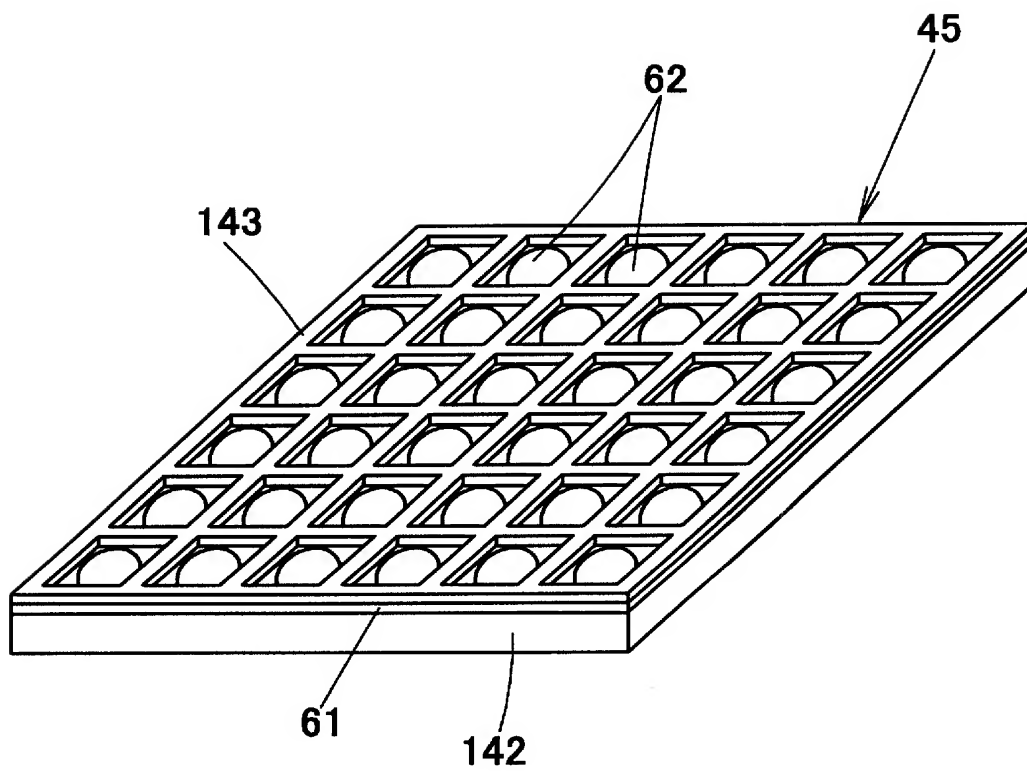
[図36]



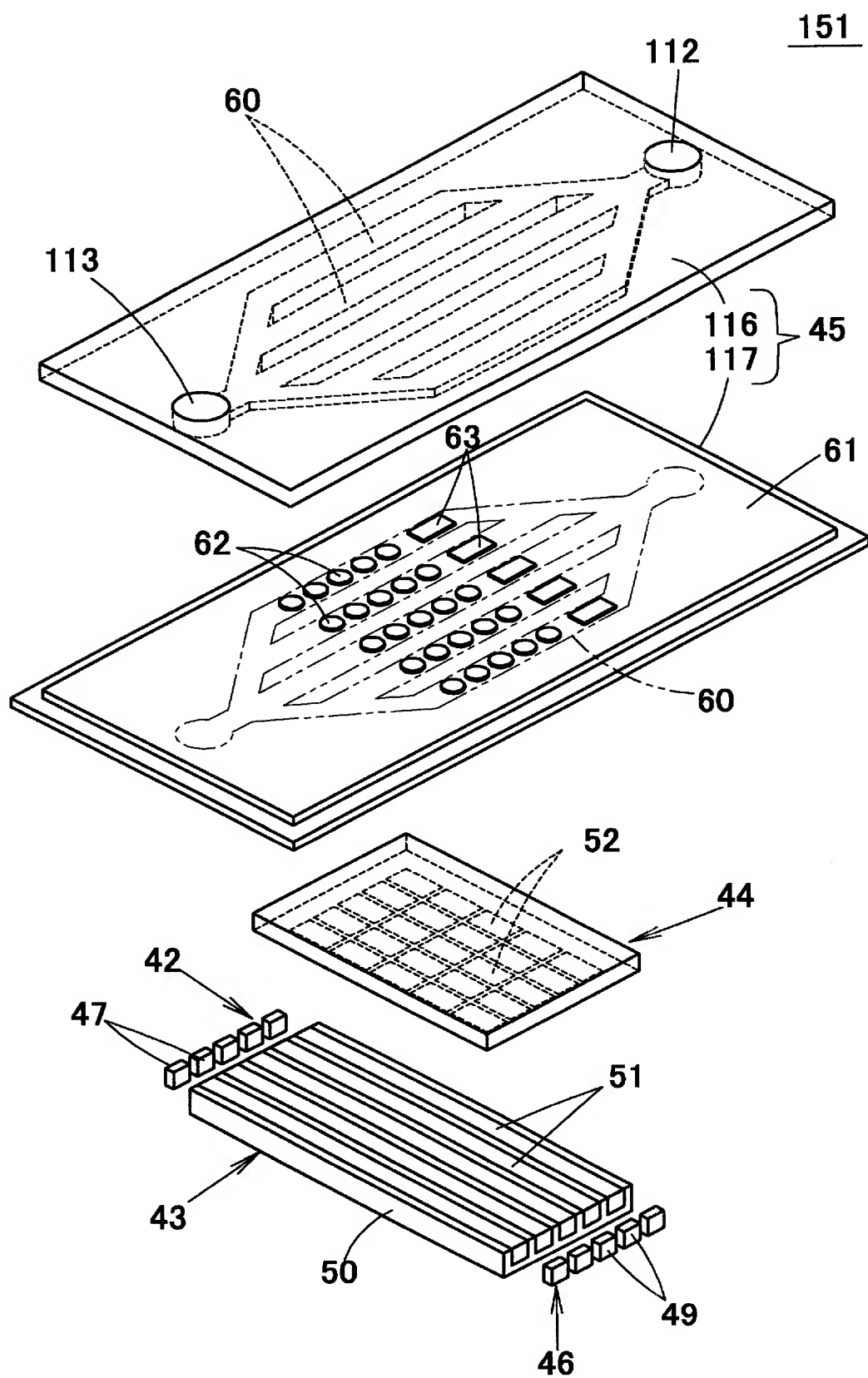
[図37]



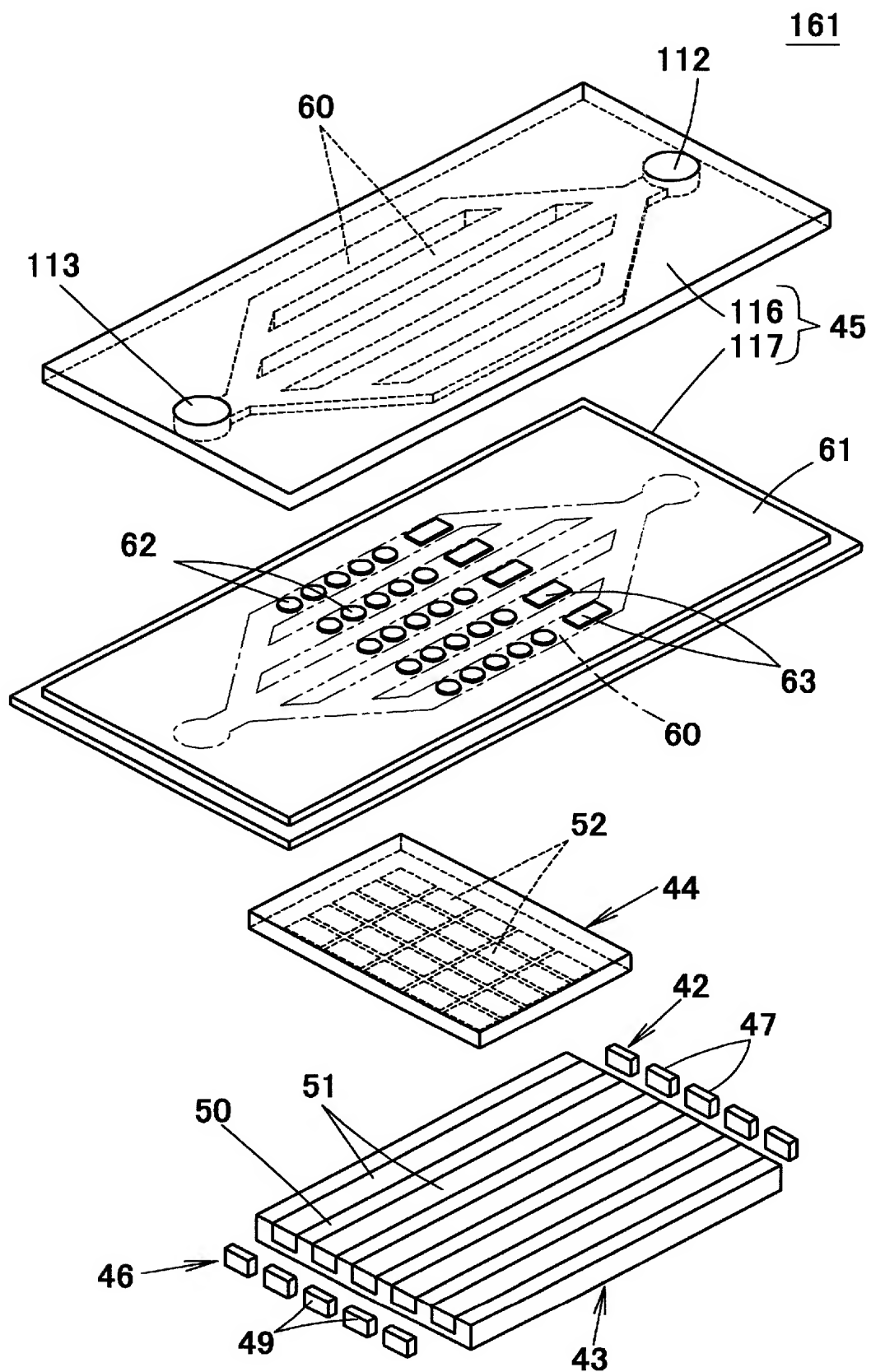
[図38]



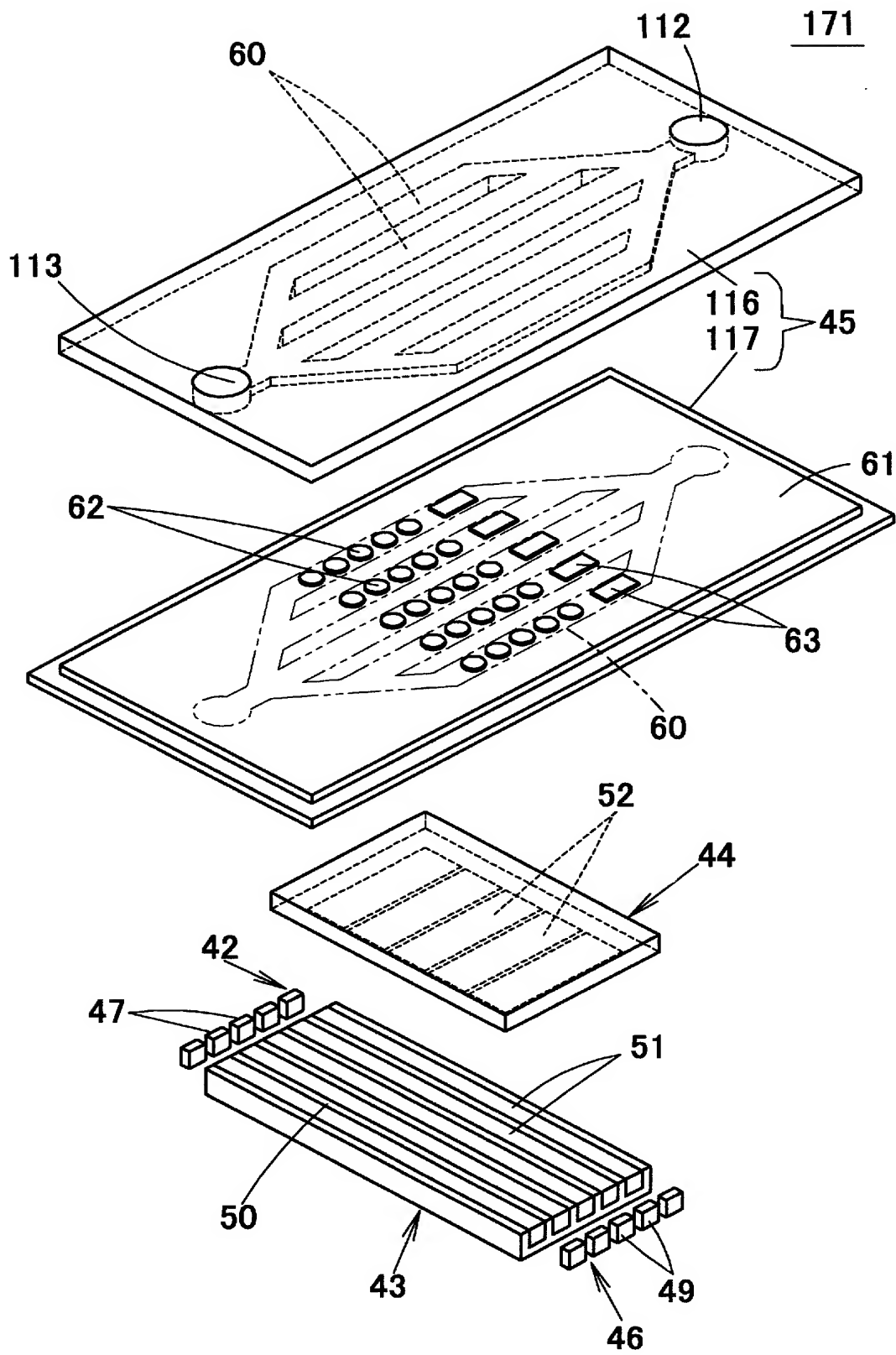
[図39]



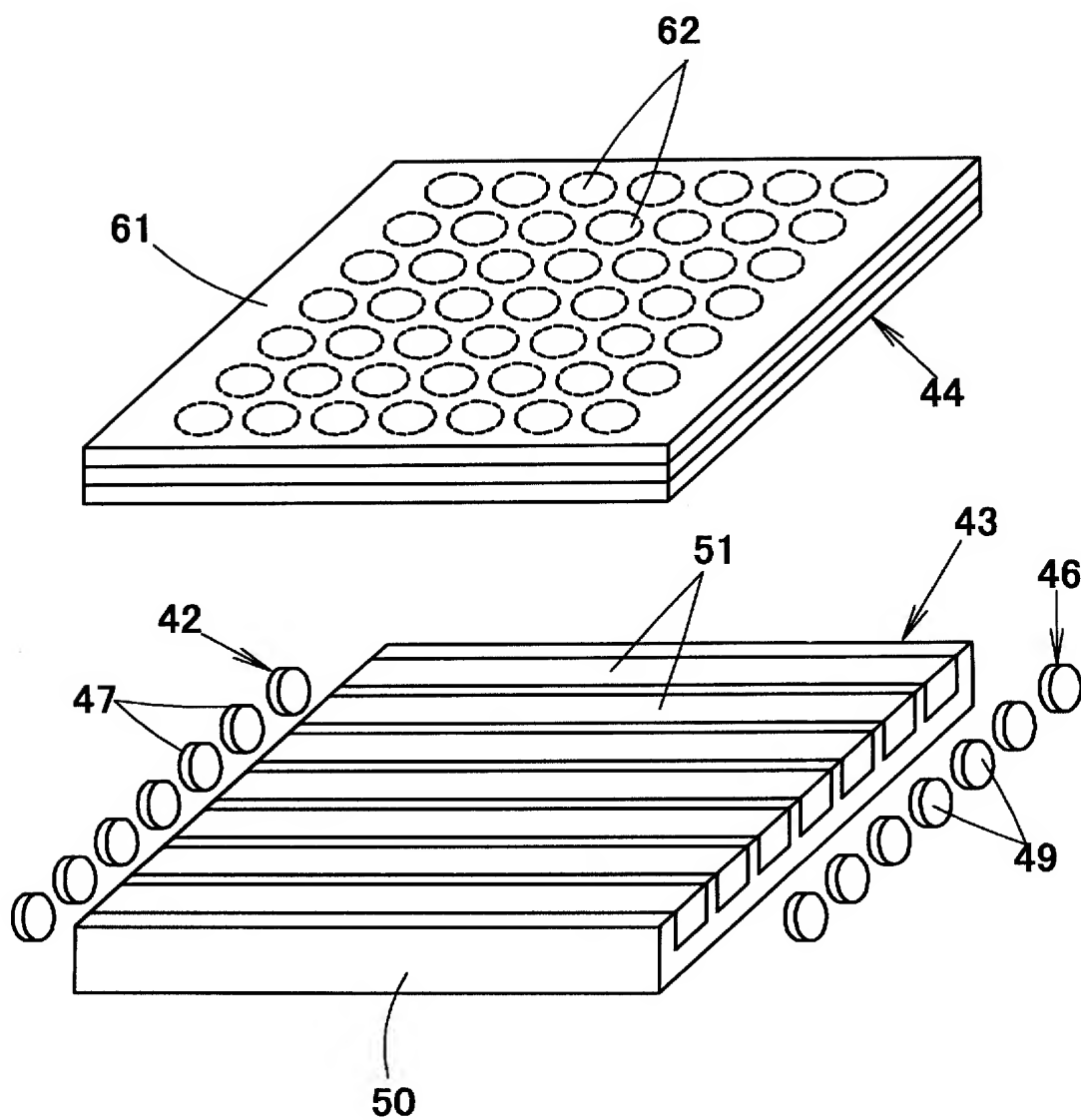
[図40]



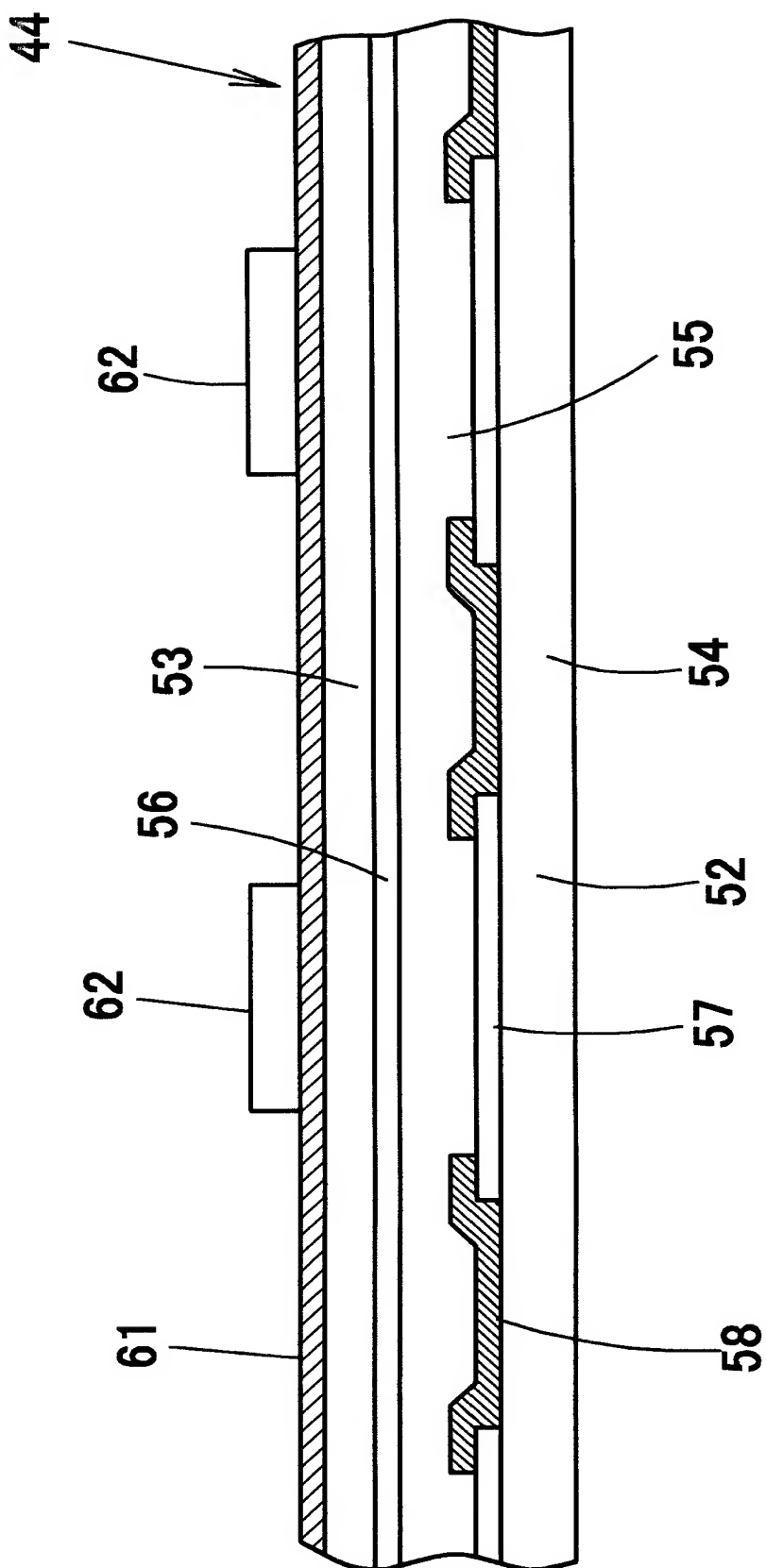
[図41]



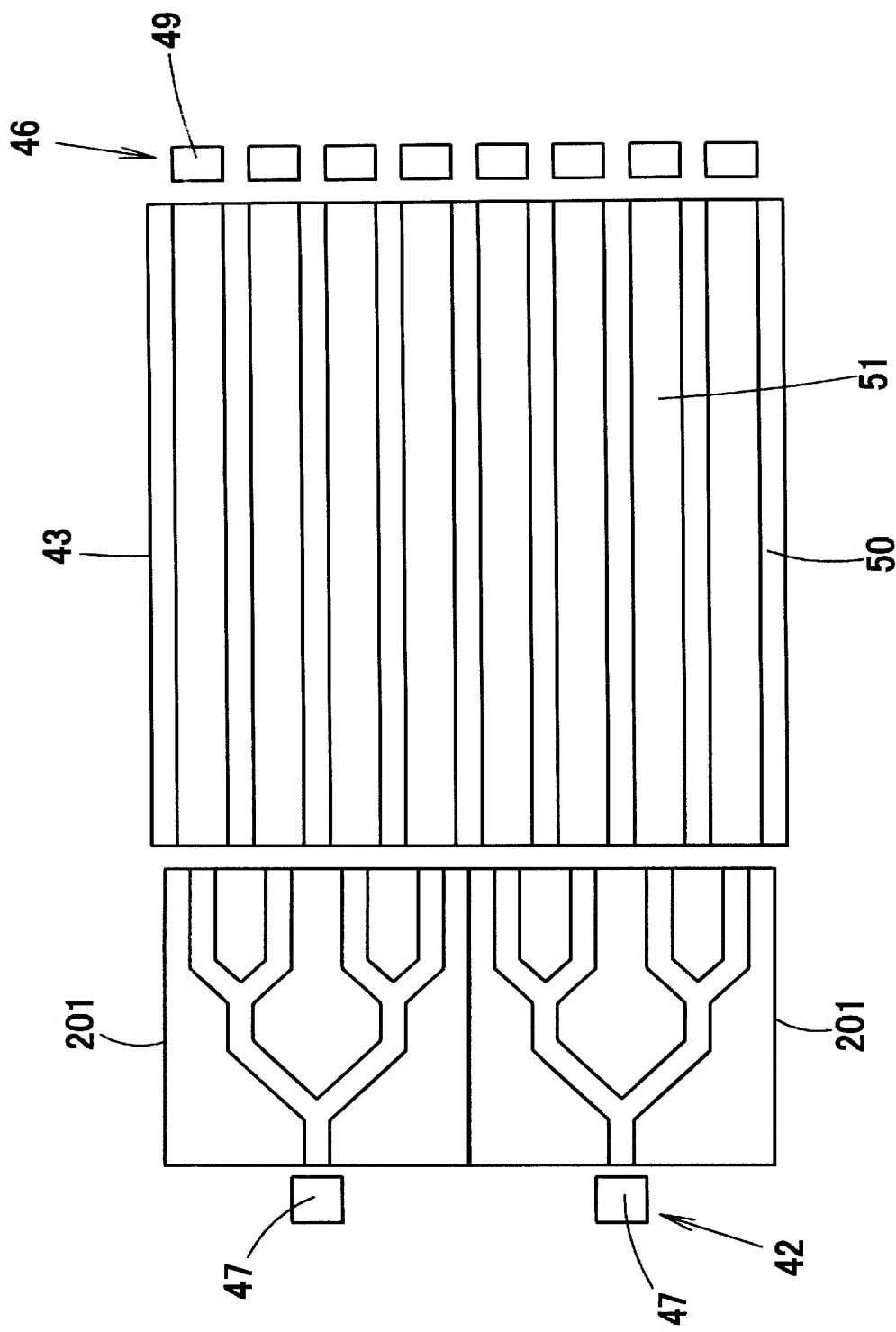
[図42]

181

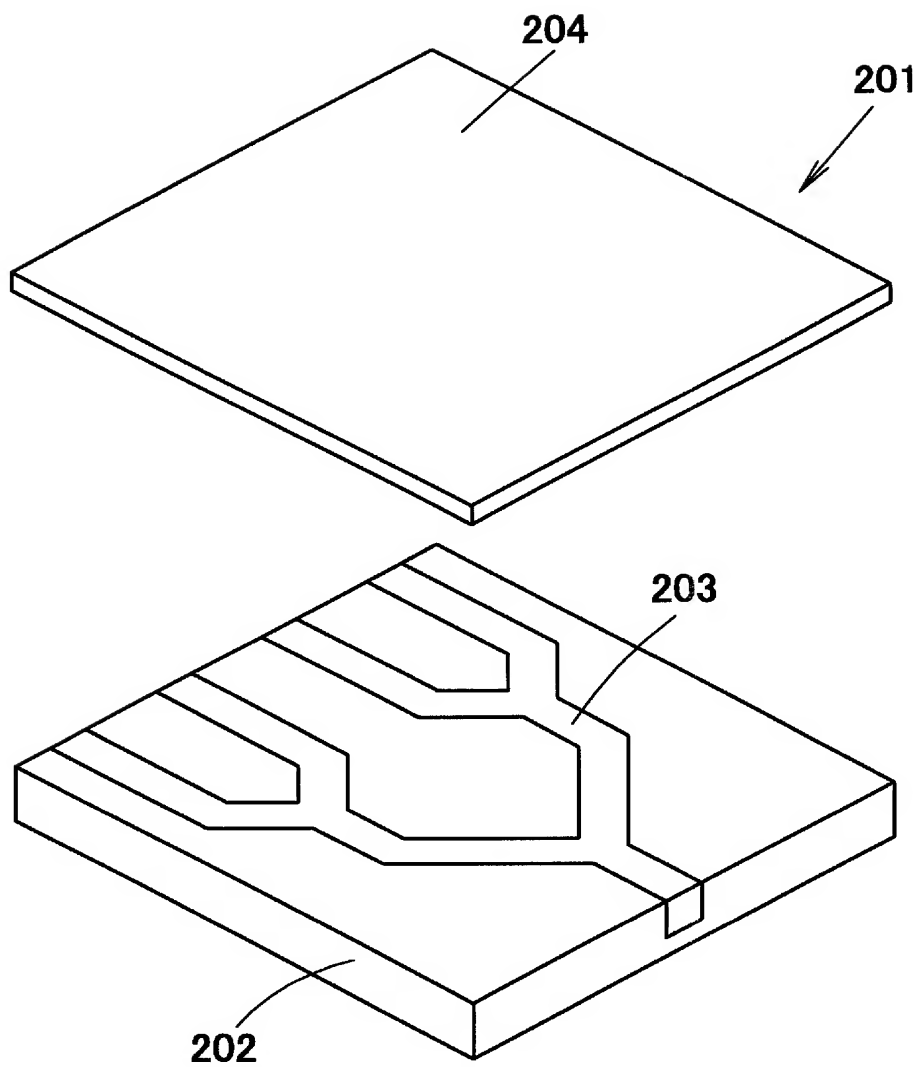
[図43]



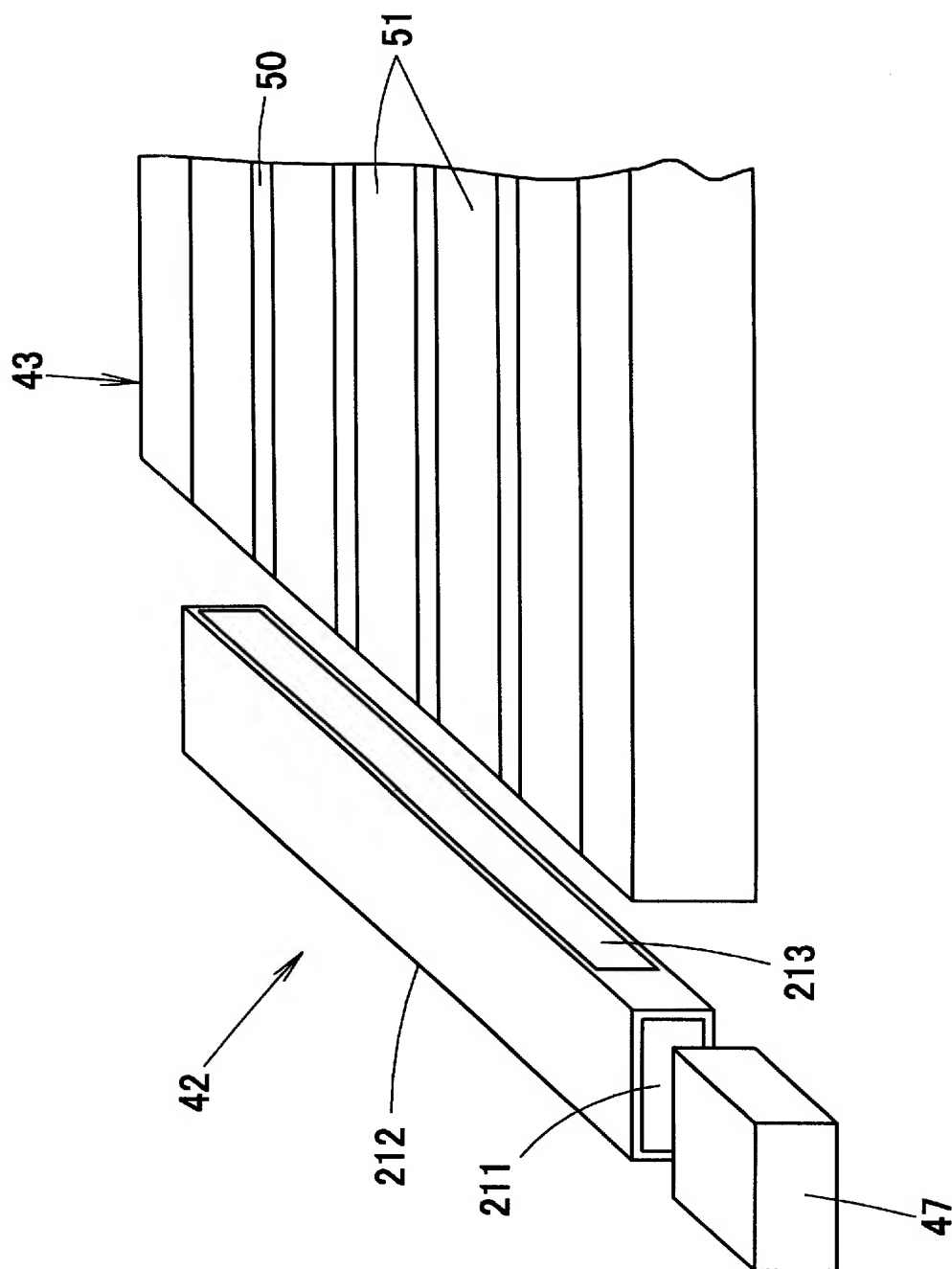
[図45]



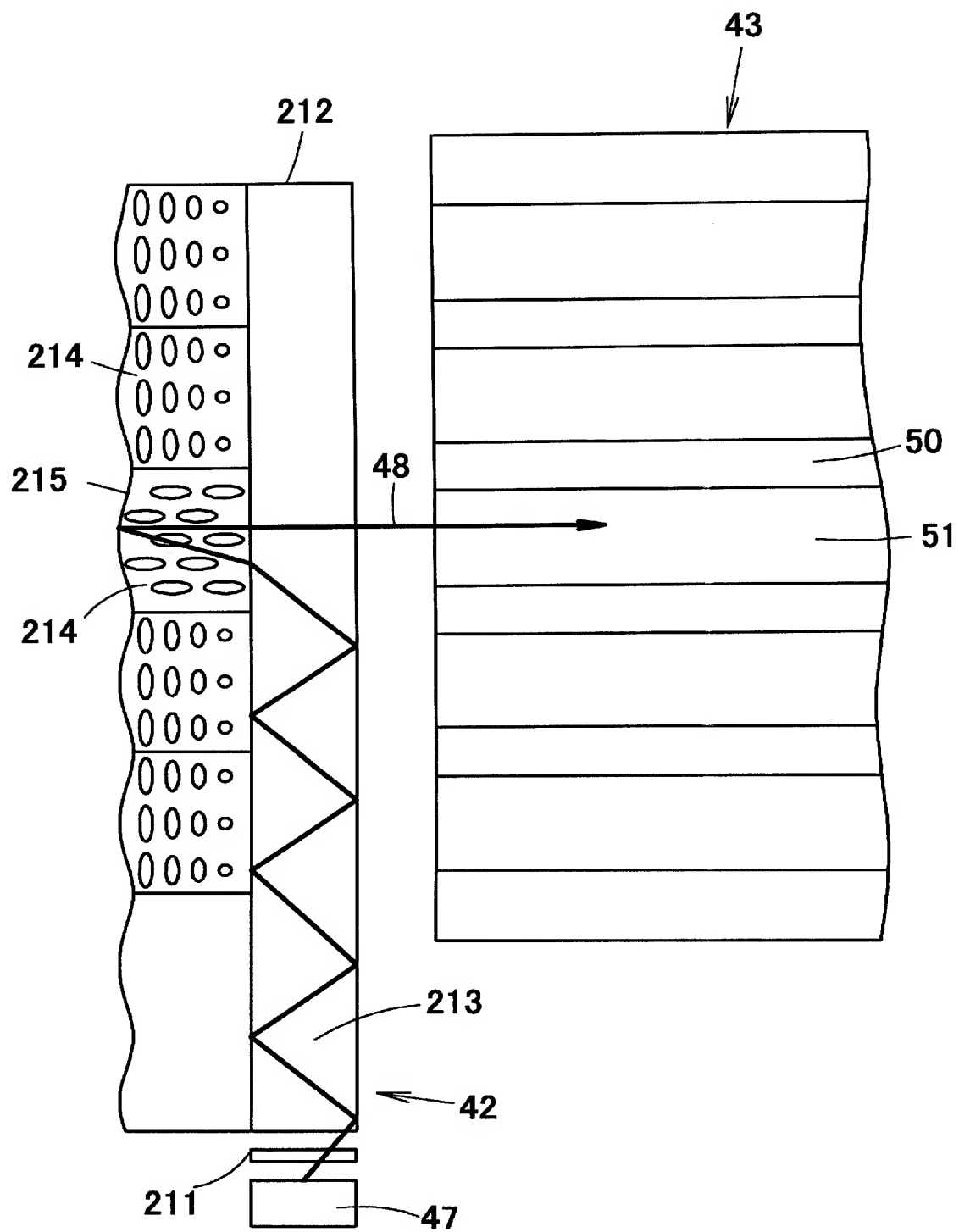
[図46]



[図47]



[図48]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018315

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ G01N21/27

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ G01N21/27

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PATOLIS, JICST FILE (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-162346 A (Nippon Telegraph And Telephone Corp.), 07 March, 2002 (07.03.02), Par. Nos. [0022], [0023], [0045]; Figs. 2, 13 (Family: none)	1-13
Y	JP 2003-065945 A (Aisin Seiki Co., Ltd.), 05 March, 2003 (05.03.03), Par. Nos. [0043] to [0045]; Fig. 10 (Family: none)	1-13
Y	JP 9-033427 A (Toto Ltd.), 07 February, 1997 (07.02.97), Par. Nos. [0044], [0116] to [0119]; Fig. 26 (Family: none)	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 February, 2005 (10.02.05)

Date of mailing of the international search report
01 March, 2005 (01.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018315

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-287493 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 10 October, 2003 (10.10.03), Figs. 1, 12 (Family: none)	5, 6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ G01N21/27		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ G01N21/27		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) PATOLIS, JICSTファイル (JOIS)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-162346 A (日本電信電話株式会社) 2002. 03. 07, 【0022】, 【0023】, 【0045】, 図2, 図13 (ファミリーなし)	1-13
Y	JP 2003-065945 A (アイシン精機株式会社) 2003. 03. 05, 【0043】 - 【0045】, 図10 (ファミリーなし)	1-13
Y	JP 9-033427 A (東陶機器株式会社) 1997. 02. 07, 【0044】, 【0116】 - 【0119】, 図26 (ファミリーなし)	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 10. 02. 2005	国際調査報告の発送日 01. 3. 2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 高場 正光 電話番号 03-3581-1101 内線 3290	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P 2003-287493 A (富士写真フイルム株式会社) 2003. 10. 10, 図1, 図12 (ファミリーなし)	5, 6